

Synthese von Dihydrobufalin

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
an der Fakultät für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Ulrich Werner
aus Bochum

Bochum 1989

Synthese von Dihydrobufalin

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
an der Fakultät für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Ulrich Werner
aus Bochum

Bochum 1988

Tag der mündlichen Prüfung :

6. Februar 1989

Referent :

Prof. Dr. P. Welzel

Coreferent :

Prof. Dr. G. Snatzke

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1986 bis September 1988 unter der Leitung von Herrn Prof. Welzel an der Fakultät für Chemie der Ruhr- Universität Bochum angefertigt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. Welzel für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung und die ständige Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Dr. D. Dietrich und seinen Mitarbeitern danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren.

Herrn Dr. D. Müller danke ich für die Hilfe bei der Interpretation der Massenspektren.

Herrn Prof. F. G. Klärner sowie Herrn Dipl.-Chem. U. Artschwager-Perl danke ich für die Durchführung der Hochdruckexperimente.

Herrn Prof. Dr. Glitsch, Herrn Dipl.-Biologe S. Mechmann und Frau C. Zylka danke ich für die Durchführung der pharmakologischen Testreihen.

Herrn Dr. Boese am Institut für Anorganische Chemie der Universität-GH in Essen danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

Mein besonderer Dank gilt Frau B. Stammen für ihre wertvolle Hilfe im Rahmen ihrer Vertiefungsausbildung bei den Untersuchungen über Keten-acetale und Diels-Alder-Reaktionen (Kap. 2.4.2. und 2.4.4.).

Herrn Dipl.-Ing. K. Hobert, der mich bei allen technischen Problemen stets hilfreich unterstützte, bin ich zu Dank verpflichtet.

Ferner danke ich allen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Naturstoffchemie, die mich unterstützten und zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre beitrugen.

Inhaltsverzeichnis

<u>Kapitel</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
1. Medizinische Bedeutung der Herzglycoside	1
1.1. Wirkungsweise der Digitalispräparate	2
1.2. Vorkommen und chemischer Aufbau der Herzglycoside	4
1.3. Struktur-Wirkungsbeziehung	7
1.4. Rezeptortheorie und pharmakologische Untersuchungen an Bufadienoliden und Cardenoliden	9
2. Methoden zum Aufbau von Bufadienoliden	11
2.1. Allgemeine Problemstellung	11
2.1.1. Bernstein-Engel-Verfahren zur Einführung der 14 β -Hydroxylgruppe	11
2.1.2. Welzel-Verfahren zur 14 β -Hydroxylierung	13
3. Synthesen von Bufalin (2) und isomeren Verbindungen	16
4. Ziele der vorliegenden Arbeit	24
 II. Allgemeiner Teil	 25
1. Syntheseplanung	25
1.1. Wahl des Ausgangsproduktes	25
1.2. Wichtige Zwischenstufen	25

2.	Chemischer Teil	28
2.2.	Umwandlung der Desoxycholsäure (70) in den α,β -unge-sättigten Aldehyd 71	28
2.3.	Darstellung der Ketenacetale 91 und 93	29
2.4.	Aufbau der Dihydro- α -pyronseitenkette durch Cyclo-addition der Ketenacetale 91 und 93 an das Enal 71	31
2.4.1.	Allgemeine Überlegungen zum Aufbau von Dihydro- α -pyronen durch [4+2]-Cycloaddition von Ketenacetalen	37
2.4.2.	Darstellung der Ketenacetale 105 und 107	38
2.4.2.1	Diskussion der verschiedenen Darstellungsmethoden	38
2.4.2.2.	Diskussion der Übergangszustände bei der Bildung von 105-(E) und 105-(Z)	41
2.4.2.3.	Struktur und Eigenschaften des Ketenacetals 105	42
2.4.3.	1,4-Addition des Ketenacetals 105 an das Enal 71	44
2.4.4.	Darstellung der Dihydro- α -pyrone 73 a-d durch [4+2]- Cycloaddition und anschließende Hydrolyse der Silylether 121 und 122	47
2.5.	Photolyseexperimente	50
2.5.1.	Überlegungen zur Photolyse der 12-Ketobufadienolide 73 a-e	50
2.5.1.1.	UV- und CD-Spektren der 12-Ketosteroide 73 a-e	52
2.5.1.2.	Konfiguration von 73 a und 73 b	55
2.5.1.3.	Konfiguration von 73 c und 73 d	56
2.5.2.	Photolyse des Orthoesters 79	58
2.6.	Überlegung zum weiteren Syntheseweg	61

2.6.1.	Cyclisierung des Secoalkohols 81 über die Stufe des geschützten Enollactons	63
2.7.	Hydrolyse der Orthoester 79 und 125	63
2.8.	Verseifung der 3 β -Acetatgruppe	67
2.8.1	Darstellung von Dihydrobufalin (82) durch Hydrolyse des Orthoesters 134	69
3.	Pharmakologischer Teil	70
III.	Zusammenfassung	74
IV.	Experimente	76
V.	Abkürzungen	116
VI.	Literatur	118

1. Einleitung

1. Medizinische Bedeutung der Herzglycoside

Die Herzglycoside zählen zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die bei einer hohen Wirksamkeit nur über eine kleine therapeutische Breite verfügen. Wird die therapeutische Dosis beispielsweise um das 1,5- bis 3-fache überschritten, so treten bereits Nebenwirkungen auf. Trotz ihrer hohen Toxizität gehören sie aber zu den am meisten verwendeten Therapeutika. So war 1982 das Medikament Novodigal^R, chemisch unter der Bezeichnung β -Acetyl-Digoxin (1) bekannt, in der Bundesrepublik Deutschland unter den am häufigsten verschriebenen Medikamenten an erster Stelle zu finden¹⁾. Die charakteristische Wirkung der Herzpräparate äußert sich u. a. in einer Erhöhung der Kontraktionskraft des insuffizienten Herzmuskels (siehe Kap. 1.1.). Für die Herzinsuffizienz sind ätiologisch eine Reihe von cardialen und extracardialen Faktoren verantwortlich. Hauptursachen sind die coronare Herzkrankheit (d.h. Schädigung des Herzmuskels infolge Sauerstoffmangels) sowie die chronische Druck- und Volumenbelastung des Herzens, z.B. arterielle Hypertonie und Herzfehler. Da die Zahl der Patienten, die an Herzinsuffizienz leiden und einer Digitalis-Therapie bedürfen, zunimmt, wurden in den letzten Jahren von chemischer, klinischer und pharmakologischer Seite vermehrt Anstrengungen unternommen, den Problembereich der Herzinsuffizienz und den Mechanismus der Digitaliswirkung zu erforschen³⁾. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zu diesem Problem liefern. Es wird ein methodischer Ansatz entwickelt, Serien strukturanaloger Verbindungen mit positiv inotroper Wirkung herzustellen, an denen Struktur-Wirkungsbeziehungen untersucht werden könnten.



Im ersten (chemischen) Teil, dem Hauptteil dieser Arbeit, wird über den Versuch berichtet, auf partialsynthetischem Wege Veränderungen an einem Steroid mit dem Ziel vorzunehmen, die therapeutische von der toxischen Wirkung zu trennen. Dieser Versuch beruht aber auf der Voraussetzung, daß die inotrope und die toxische Wirkung nicht zwangsläufig miteinander verknüpft sind, indem derselbe Rezeptor beteiligt ist.

Im zweiten (pharmakologischen) Teil soll in orientierenden in-vivo-Experimenten eine Dosis-Wirkungskurve aufgestellt werden, um vergleichende Aussagen über die herzaktive Wirkung zu treffen.

1.1. Wirkungsweise der Digitalispräparate

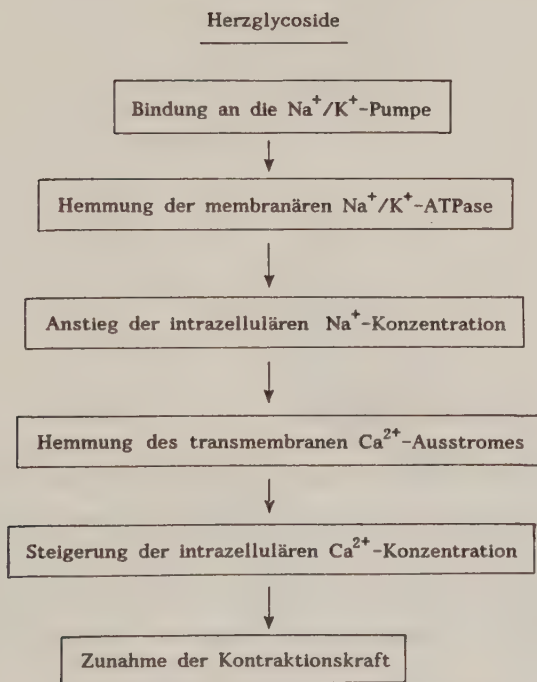
Alle Herzglycoside wirken qualitativ (pharmakodynamisch) gleich. Sie steigern die Kontraktilität der Herzmuskulatur (positiv inotrop), verlangsamen sekundär die Schlagfrequenz (negativ chronotrop) und erschweren die Erregungsleitung (negativ dromotrop) ^{4a)}.

Die in den letzten Jahren erzielten Fortschritte bei den Herzglycosiden liegen ausschließlich auf dem Gebiet der Pharmakokinetik. Die einzelnen Glycoside unterscheiden sich vor allem in der Resorptionsquote, der Abklingquote, die den Wirkungsverlust pro Tag angibt, der Plasmahalbwertszeit und damit in der Wirkungsdauer sowie der Kumulationsgefahr.

Bei dem Wirkungsmechanismus geht man heute davon aus, daß es zur Blockierung des extrazellulären K^+ -Rezeptors der Na^+/K^+ -ATPase kommt, der zu einer Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase führt. Dadurch ergibt sich ein Anstieg des intrazellulären Na^+ -Gehaltes. Der geänderte Na^+ -Gradient bewirkt wiederum, daß die Konzentration von Ca^{2+} in dem sarkoplasmatischen Reti-

kulum ansteigt (siehe Abb. 1)^{4b)}. Durch elektrische Reize (Aktionspotentiale) werden die Ca^{2+} -Ionen aus den Lateralzisternen (=terminale Bläschen des sarkoplasmatischen Retikulums) freigesetzt. Diese Ionen diffundieren zu den kontraktilelementen und aktivieren die Prozesse, die schließlich zur Verkürzung der Fasern führen (elektromechanische Kopplung).⁵⁾

Abb. 1



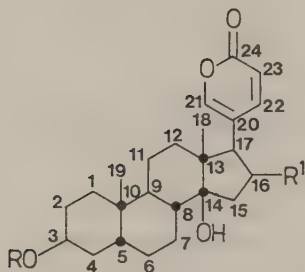
1.2. Vorkommen und chemischer Aufbau der Herzglycoside

Herzglycoside ("Herzgifte") gehören zur Gruppe von Steroidderivaten, die sich aus einem Genin (Aglycon) mit einer Cyclopentanoperhydrophenantren-Grundstruktur und 1 bis 4 Zuckern in glycosidischer Verknüpfung zusammensetzen ⁶⁾.

Man unterscheidet die Cardenolide mit einem fünfgliedrigen Lactonring und die Bufadienolide mit einem α -Pyroneinring in 17 β -Position.

Vertreter der ersten Klasse kommen im Pflanzenbereich, die der zweiten im Pflanzen- und Tierreich vor.

Abb. 2



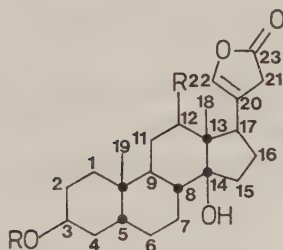
2 R = H, R¹ = H

3 R = H, R¹ = OAc

4 R = $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6-\text{CONH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$

In der Haut vieler Krötenarten (*Bufo*) liegen die Bufadienolide als Aglycone (vgl. Bufalin (2) oder Bufotalin (3) in Abb.1) oder in Form ihrer Suberyl-
argeninester (vgl. Bufotoxin (4)) vor^{2, 6)}.

Abb. 2 (Forts.)



5 R = H, 6 R = OH

Dagegen treten die pflanzlichen Herzgifte, die Bufadienolide wie auch die Cardenolide (vgl. z.B. Digitoxigenin (5) und Digoxigenin (6) in Abb. 2) normalerweise in Form von Glycosiden ("Herzglycoside") auf.

Als typische Cardenolid- und Bufadienolidvertreter gelten Bufalin (2) und Digitoxigenin (5). Sie besitzen folgende charakteristische Strukturelemente :

Bufalin (2)

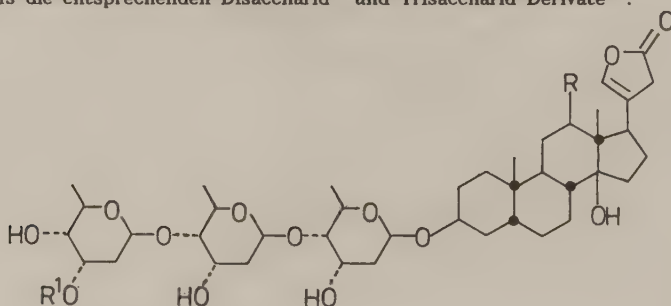
- cis-Verknüpfung der Ringe C/D
- eine 14 β -OH-Gruppe
- ein doppelt ungesättigter δ -Lactonring in 17 β -Position

Digitoxigenin (5)

- cis Verknüpfung der Ringe C/D
- eine 14 β -OH-Gruppe
- ein ungesättigter γ -Lactonring in 17 β -Position

Die cardiale Wirksamkeit ist an das steroidale Genin gebunden. Die Zucker spielen jedoch für die pharmakokinetischen Eigenschaften, insbesondere für die Resorbierbarkeit, die Eiweißbindung, die Verteilung im Organismus, die Biotransformation und die Ausscheidung eine bedeutende Rolle²⁾. Man geht heute davon aus, daß Cardenolid-Monodigitoxoside stärker inotrop wirksam sind, als die entsprechenden Disaccharid- und Trisaccharid-Derivate⁶⁾.

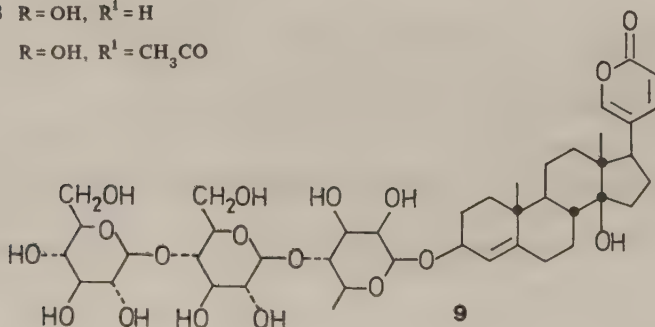
Abb. 3



7 R = H, R¹ = H

8 R = OH, R¹ = H

1 R = OH, R¹ = CH₃CO



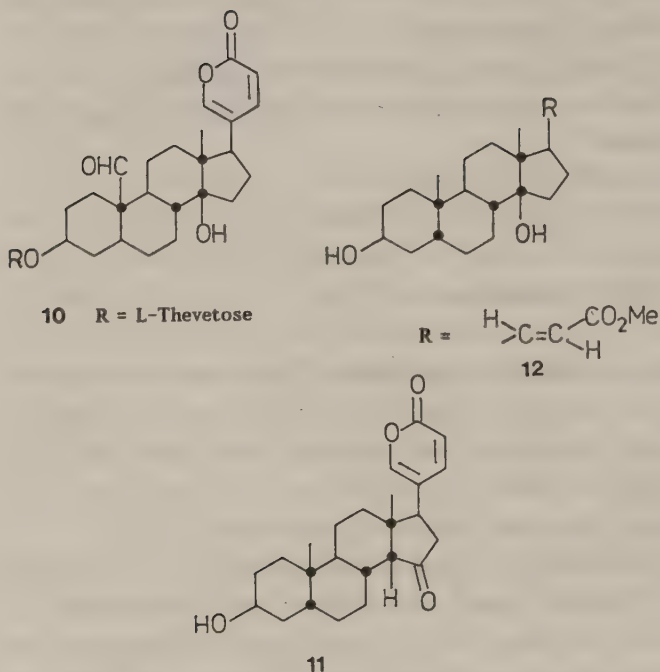
Für die Therapie werden herzaktive Steroide aus Digitalis-Arten (Cardenolide) und aus Scilla-Arten (Bufadienolide) gewonnen. Bei den Cardenoliden finden Digitoxin (7) und Digoxin (8) (vgl. β -Acetyl-Digoxin (1)) Eingang in die ärztliche Praxis. In der Klasse der Bufadienolide haben nur solche Präparate an Bedeutung gewonnen, die sich vom Glycosillaren A (9) (Abb. 3) ableiten ⁶⁾.

1.3. Struktur-Wirkungsbeziehung

Das Bild der Struktur-Wirkungsbeziehungen, wie es sich heute präsentiert, ist nicht einheitlich. Während man sich vor 10 bis 15 Jahren noch über die hauptsächlich strukturellen Voraussetzungen, die bei einem herzaktiven Steroid erfüllt sein müssen, im klaren zu sein schien, sind durch andere Untersuchungen heute diese Dogmen weitgehend in Frage gestellt ⁷⁾.

Für eine pharmakologische Wirksamkeit ist die Regel der cis-Verknüpfung der Ringe C/D geblieben. Meist liegen die Ringe A/B cis-verknüpft vor, es sind aber auch Verbindungen mit trans-Verknüpfung (Bufadienolid Bovosid A (10)) bekannt, die eine Herzaktivität zeigen ⁸⁾. Auch die Anwesenheit der 14 β -OH-Gruppe ist nicht unbedingt notwendig. So zeigt 14 β -Artebufogenin (11) ebenfalls eine biologische Aktivität ⁹⁾. Unbestritten ist, daß die Lactonseitenkette 17 β -ständig angeordnet sein muß; eine Umkehrung der Konfiguration hat Inaktivität zur Folge. Auch offenkettige Seitenketten wie in 12, in der die C-17-Seitenkette des Digitoxigenin durch eine trans-Acrylsäuremethylestergruppe ersetzt ist, verursachen eine ebenso hohe Wirksamkeit wie Digitoxigenin (5) ¹⁰⁾.

Abb. 4



Die experimentell untersuchte Struktur-Wirkungsbeziehung baut auf der Rezeptorvorstellung auf, da dem Rezeptor gewisse chemische, physikochemische und physikalische Eigenschaften zugeschrieben werden. So müssen die Agonisten ganz bestimmte dazu passende Strukturen besitzen²⁾. Die Kenntnisse über die Herzglycosidrezeptoren sind im Augenblick aber noch recht beschränkt, so daß die Struktur-Wirkungsbeziehung im allgemeinen

erst aufgrund der empirisch gewonnenen Befunde rückschauend interpretiert werden kann. Voraussagen über eine ganz bestimmte biologische Wirkung der Bufadienolide oder Cardenolide sind nur mit größter Zurückhaltung möglich. Dagegen wird heute ein anderes Verfahren (eine Art "degeneriertes Struktur-Wirkungs-Prinzip") angewendet, um zu sogenannten Analogpräparaten zu gelangen: Ist eine Substanz als wirksam erkannt, so wird versucht, die für die Wirkung entscheidenden Teile des Moleküls zu verändern. Diese Methodik wird auch bei der Synthese von Dihydrobufalin (90) verwendet.

1.4. Rezeptortheorie und pharmakologische Untersuchungen an Bufadienoliden und Cardenoliden

Die Wirkung der Cardenolide und Bufadienolide ist im molekularen Bereich bis heute noch nicht vollständig geklärt. Als Herzglycosidrezeptor ist die membrangebundene Na^+/K^+ -ATPase nachgewiesen worden. Dieses Enzym katalysiert den aktiven Natrium/Kalium-Transport durch die Zellmembran.

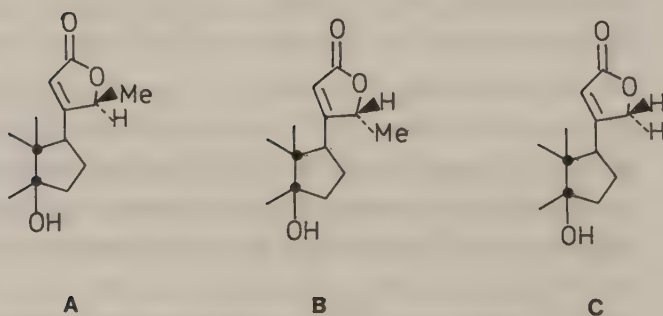
Die Aminosäuresequenz der ATPase ist in den letzten Jahren weitgehend geklärt worden, und auch über die Bindungsstelle der herzaktiven Steroide gibt es recht genaue Vorstellungen¹⁰²⁾. Eine offene Frage ist jedoch, ob der inotrope und der toxische Effekt auf die Bindung des Steroids an einen Rezeptor, oder auf Wechselwirkung mit zwei Bindungsstellen zurückzuführen ist.

Repke ¹¹⁾ stellte 1966 in diesem Zusammenhang ein Ein-Rezeptor-Modell vor, nach dem der toxische und der inotrope Effekt gemeinsam auf eine

Inhibierung der Na^+/K^+ -ATPase zurückzuführen sind. Diesen Überlegungen von *Repke* steht man heute eher kritisch gegenüber. *Okita*¹²⁾ postulierte aufgrund verschiedener Zeitabhängigkeiten und Reversibilitäten des inotropen Effekts bzw. der ATPase-Hemmung das Vorhandensein von zwei Rezeptoren im Herzmuskel.

*Wiesner*¹⁶⁾ griff die Argumentation der Zwei-Rezeptoren-Theorie von der chemischen Seite auf. In pharmakologischen Untersuchungen an von ihm dargestellten epimeren 22-Methyldigitoxigeninen (Partialstruktur A und B) und der unsubstituierten Stammverbindung Digitoxigenin (Partialstruktur C), zeigte sich, daß Toxizität und Wirksamkeit sich nicht proportional verhalten und beide Eigenschaften unabhängig voneinander strukturabhängig sind.

Abb. 5



2. Methoden zum Aufbau von Bufadienoliden

2.1. Allgemeine Problemstellung

Bei den synthetisch gewonnenen Bufadienoliden und Cardenoliden müssen im wesentlichen zwei Probleme gelöst werden :

- a) Die Einführung der 14 β -OH-Gruppe⁹⁶⁾
- b) Der Aufbau der Seitenkette zu einem ungesättigten Lactonring

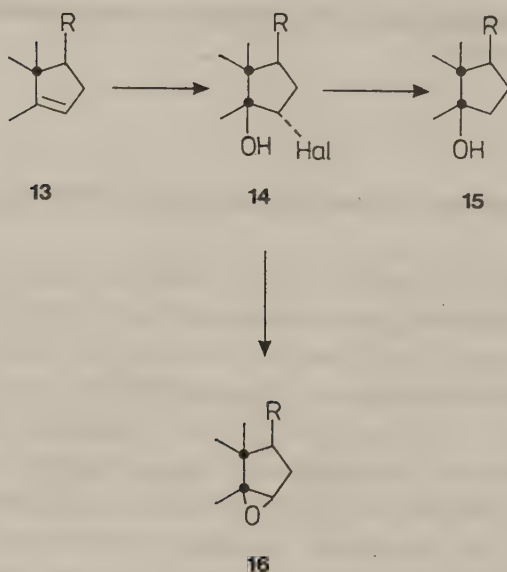
In der Literatur ist eine Anzahl von Konzepten zur Synthese von Cardenoliden und Bufadienoliden beschrieben worden¹⁸⁾. Einige der Verfahren der Bufadienolid-Synthese sollen im folgenden näher diskutiert werden, weitere finden sich in Ref. ¹⁹⁾.

2.1.1. *Bernstein-Engel-Verfahren zur Einführung der 14 β -OH-Gruppe*

Die Hydroxylierung an C-14 ist mit einer Inversion der Konfiguration verbunden und kann deshalb nicht mikrobiologisch bewerkstelligt werden. Die Konfigurationsumkehr führt zu einer cis-Verknüpfung der Ringe C/D mit einer thermodynamisch ungünstigen β -Anordnung des Substituenten an C-17. 1964 berichteten *Bernstein* und *Engel*²⁰⁾ über ein Verfahren zur 14 β -Hydroxylierung, das sich einer stereospezifische Halohydrinreaktion bedient. Dabei wird 13 elektrophil von der der C-13 Methylgruppe abgewandten Seite her angegriffen. Der anschließende nucleophile Schritt (Eintritt der OH-Gruppe) findet dann an der β -Seite des Moleküls statt. Nach einer reduktiven Abspaltung des Halogens in **14** – mit Raney-bzw. Urushibara Nickel A oder auch mit Tributylzinnhydrid^{27a)} – erhält man die 14 β -OH-Verbindung **15**.

Als nachteilig erweist sich hierbei das Auftreten von Nebenprodukten, bedingt durch die reduktive Eliminierung von **14**, als Konkurrenzreaktion zum Schritt **14** $\rightarrow$ **15**. Außerdem sind die intermediären trans-Halohydrine sehr instabil und gehen außerordentlich leicht in das entsprechende Epoxid **16** über. Die reduktive Öffnung des Epoxids **16** zum Alkohol **15** ist nur für die Fälle realisierbar, bei denen keine weiteren empfindlichen funktionellen Gruppen vorliegen ²¹⁾.

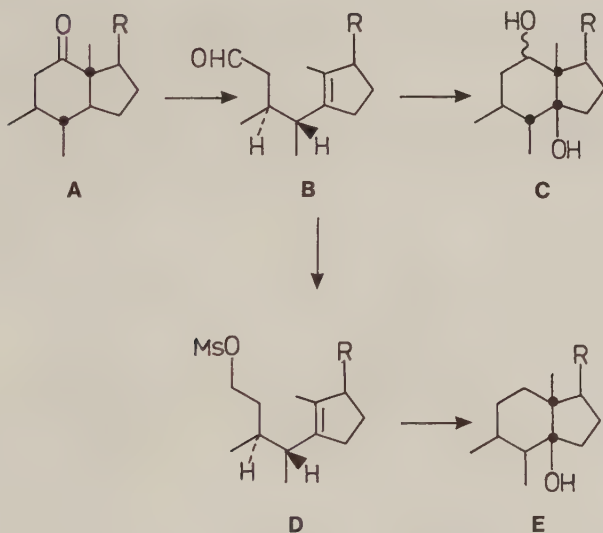
Abb. 6



2.1.2 Welzel-Verfahren zur 14 β -Hydroxylierung

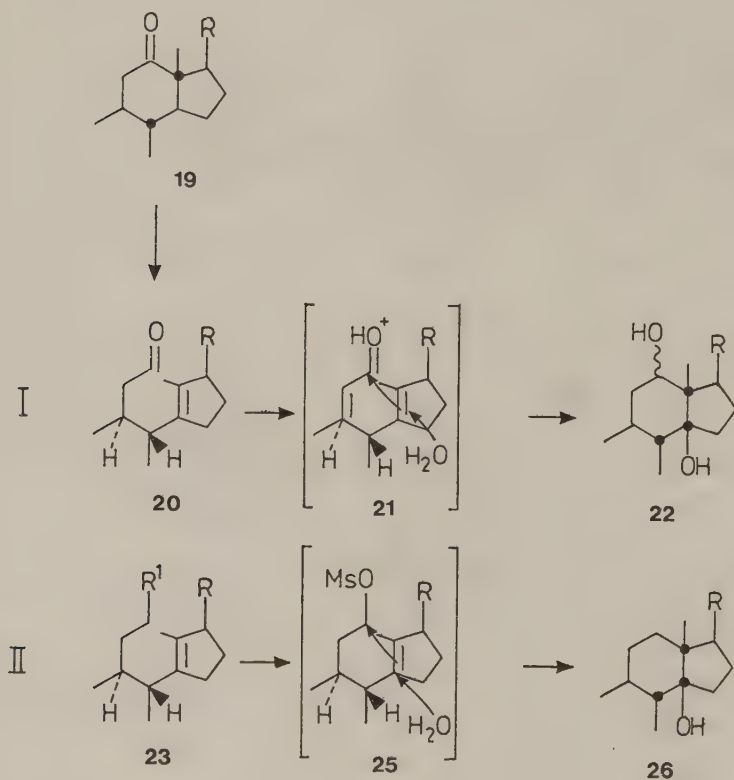
Welzel und Mitarbeiter²²⁾ berichteten in jüngster Zeit über eine alternative Möglichkeit der 14 β -Hydroxylierung natürlich vorkommender 12-Oxo-14 α -H-Steroiden. Dieses Verfahren beruht auf Beobachtungen des Reaktionsverhaltens der Naturstoffe Digipurpurogenin I (17)²³⁾ und Hecogeninacetat (18)²⁴⁾ hinsichtlich ihrer Umlagerungs- bzw. ihres Photolyseverhaltens.

Abb. 7



Durch photochemische Isomerisierung von 12-Ketosteroiden mit der Partialstruktur **A** erhielt man nach dieser Methode den ungesättigten Aldehyd des Typs **B**. Die sich anschließende Prins-Cyclisierung eröffnete einen einfachen Zugang zu 12,14 β -Dienen (Partialstruktur **C**). Mesylate des Typs **D** dagegen lieferten nach Solvolyse¹⁵⁾ an C-12 unsubstituierte Verbindungen des Typs **E**. Für den Verlauf der 14 β -Hydroxylierung wurde folgender Reaktionsverlauf vorgeschlagen :

Abb. 8

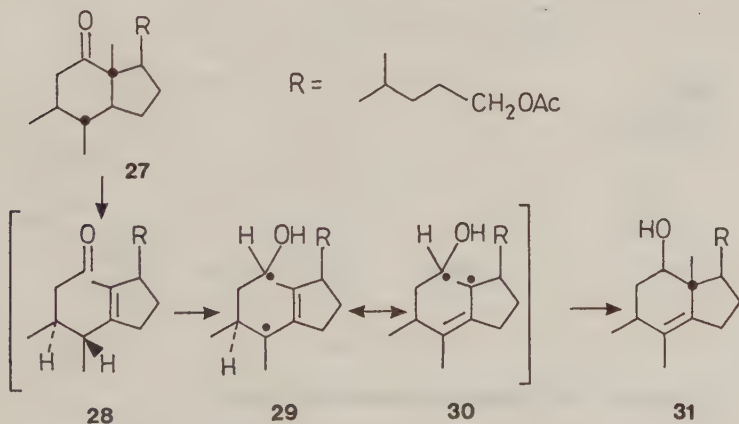


Im einzelnen tritt nach photochemischer Anregung der 12-Ketofunktion eine α -Spaltung (Norrish I) der Bindung zwischen C-12 und C-13 zum Acyl-Alkyldiradikal ein, das sich durch Wasserstoffverschiebung von C-14 nach C-12 zum Secoaldehyd **20** stabilisiert. Der Aldehyd **20** bildet den Ausgangspunkt für den Cyclisierungsweg I. Weg I zeigt die Cyclisierung durch Angriff der protonierten Aldehydgruppe von **21** an das Alken an C-13 und Anlagerung von Wasser an C-14. Im anderen Fall erhält man nach Reduktion von **20** den Alkohol **26**. Die C-C-Verknüpfung zwischen C-12 und C-13 erfolgt durch Solvolyse des Mesylats **25** in Aceton-Wasser-Oxalsäure-Gemischen^{22),31)}.

In beiden Fällen greift das elektrophile Zentrum die Δ^{13} -Doppelbindung in **21** bzw. **25** von der Unterseite her an, und Wasser tritt als Nucleophil von der Oberseite ein.

*Habermehl und Hammann*²⁵⁾ publizierten in diesem Zusammenhang interessante, weitergehende Aspekte der photochemischen Umlagerung von 12-Ketosteroiden (siehe Abb. 9).

Abb. 9

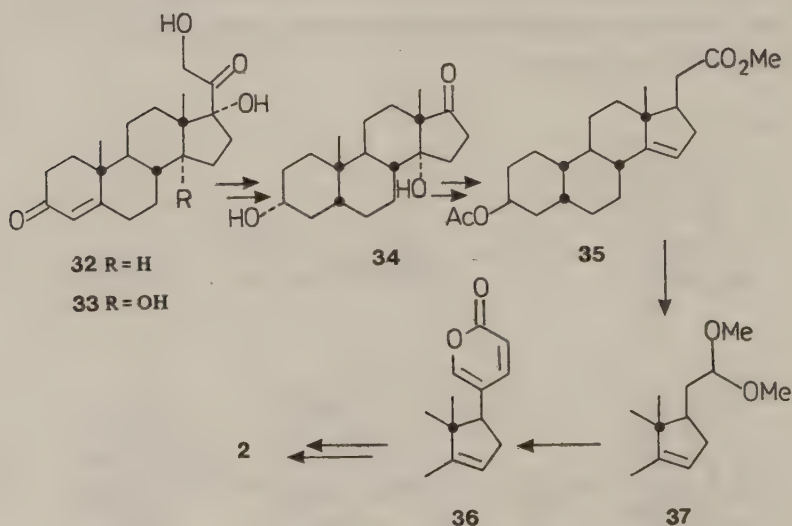


Sie zeigten, daß der bekannte Secoaldehyd **28** durch Wasserstoffverschiebung von C-8 auf den Sauerstoff der Aldehydfunktion Diradikal **29** ergab, das durch Cyclisierung (vgl. die mesomere Grenzstruktur **30**) in das ungesättigte Steroid **31** überging.

3. Ausgewählte Beispiele bekannter Bufadienolid-Synthesen

Von *Sondheimer und Mitarbeitern* stammte die erste Bufalin-Synthese (1969)²⁶⁾. Man kann ihr aufgrund der zahlreichen Reaktionsstufen keine praktische Bedeutung beimessen, sie stellt also eine Pionierleistung auf dem Feld der Bufalin-Synthese dar.

Abb. 10

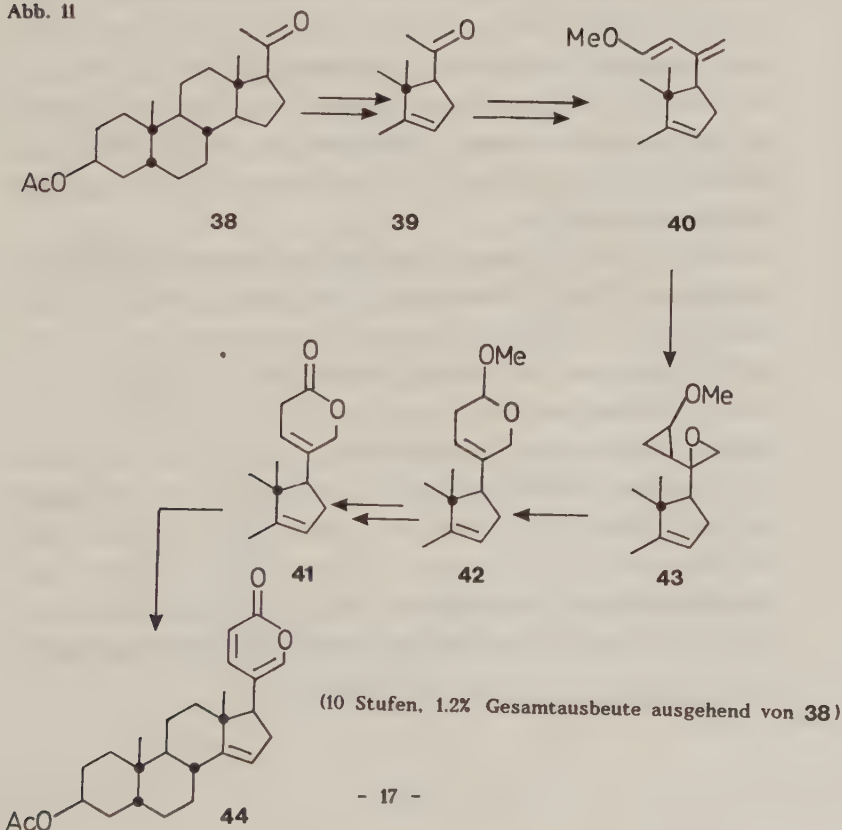


(25 Stufen, <0.5% Gesamtausbeute ausgehend von **33**)

Nach dem fehlgeschlagenen Versuch, die Seitenkette des 21,21-Dimethoxyderivats von **33** durch eine Wittig-Reaktion zu erweitern, wurde der Umweg über das C₁₉-Steroid **34** eingeschlagen. Die Reduktion der Enonstruktur von **33** führte überwiegend zu **34** mit einer 3 α -Hydroxylgruppe, die später aufwendig invertiert werden mußte. Die Überführung von **37** in das α -Pyrone **36** und anschließende 14 β -Hydroxylierung zum Bufalin (**2**) erfolgte letztlich in fünf Schritten mit einer Gesamtausbeute von weniger als 0.5%.

Yoshii et al.^{27a)} stellten vor einigen Jahren eine relativ kurze Synthese von 14-Anhydrobufalin (**44**) vor (siehe Abb. 11).

Abb. 11



Als Ausgangsprodukt wählten die Autoren das C₂₁-Steroid **38** welches bereits die richtige Verknüpfung der Ringe A und B besaß. Der Aufbau des Enollactonringes erfolgte hier durch zweimalige Schwefel-Ylid-Addition nach Corey und Chaykovsky^{27b)}. Nach Umlagerung von **43** zum Acetal **42** und zwei Standardoperationen erhielt man das Buf-20,22-enolid **41**. Die geringe Gesamtausbeute von 1.2% läßt sich verstehen, wenn man den Schwefel-Dehydrierungsschritt **41** → **44** berücksichtigt, der nur mit 10% Ausbeute verlief.

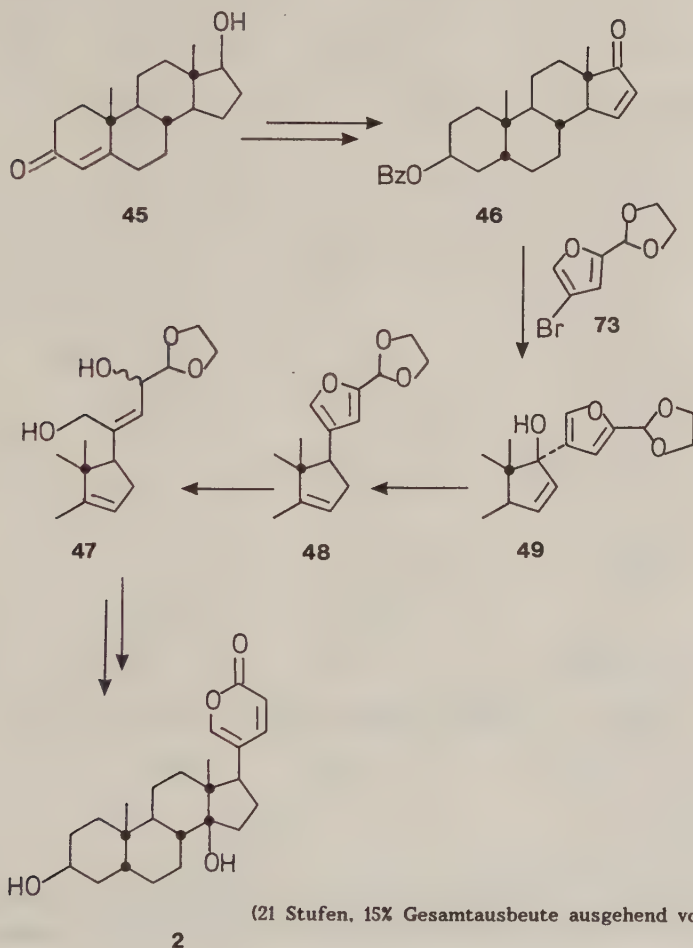
Die von Yoshii²⁷⁾ und Sondheimer²⁶⁾ (siehe Abb. 10 und 11) vorgeschlagenen Synthesen krankten an sehr aufwendigen Darstellungswegen. Nach Auffassung von Wiesner¹⁶⁾ wäre es jedoch, im Hinblick auf eine pharmakologische Anwendbarkeit, erforderlich, eine allgemeingültige Synthesestrategie zu entwickeln, um zu Bufalinderivaten zu gelangen, die ein eventuell verändertes Wirkungsspektrum besitzen. Voraussetzung ist die Bereitstellung von genügend großen Substanzmengen, was eine Erhöhung der Gesamtausbeute einer Synthese einschließt.

Wiesner und Mitarbeiter gingen dieses Problem mit Hilfe einer Furanmethodologie an¹⁶⁾. In den letzten Jahren wurden auf diesem Wege zahlreiche Cardenolide und Bufadienolide hergestellt. Die Konzeption beruhte dabei auf der Bildung eines Lactonsynthons, das als Ausgangspunkt für die Synthese verschiedener herzaktiver Steroide diente¹⁶⁾.

Speziell bei Verbindungen vom Bufadienolid-Typ (vgl. Abb. 12a) führte die Erweiterung des C₁₉-Gerüsts von **46** um eine C₅-Einheit (**46** → **49**) gefolgt von einer Allylumlagerung in **49** und zwei Standardumwandlungen zum Schlüsselprodukt **47**. Der Aufbau des Lactonringesystems wurde durch Funktionalisierung der Furanseitenkette durch eine [4+2]-Singulett-Sauerstoff-Addition und Reduktion des *endo*-Peroxids zum Diol **47** eingeleitet²⁸⁾.

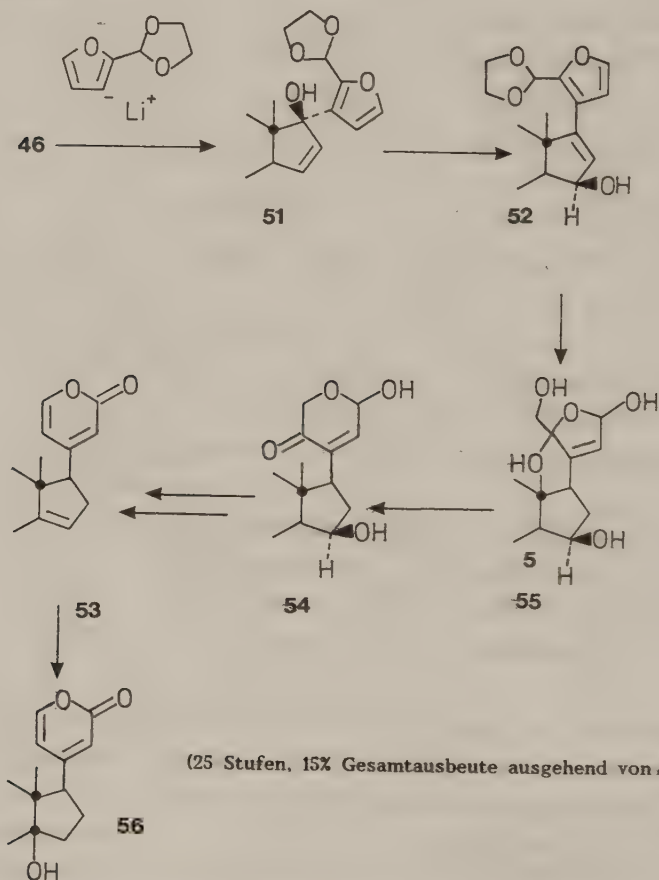
Weitere fünf Schritte führten von **47** zu **2**, die 14 β -Hydroxylierung erfolgte dabei nach dem *Bernstein/Engel*-Verfahren.

Abb. 12 A



Das Bufalin-Isomere **56** wurde ebenfalls ausgehend von **51** hergestellt (Abb. 12 B)²⁹⁾.

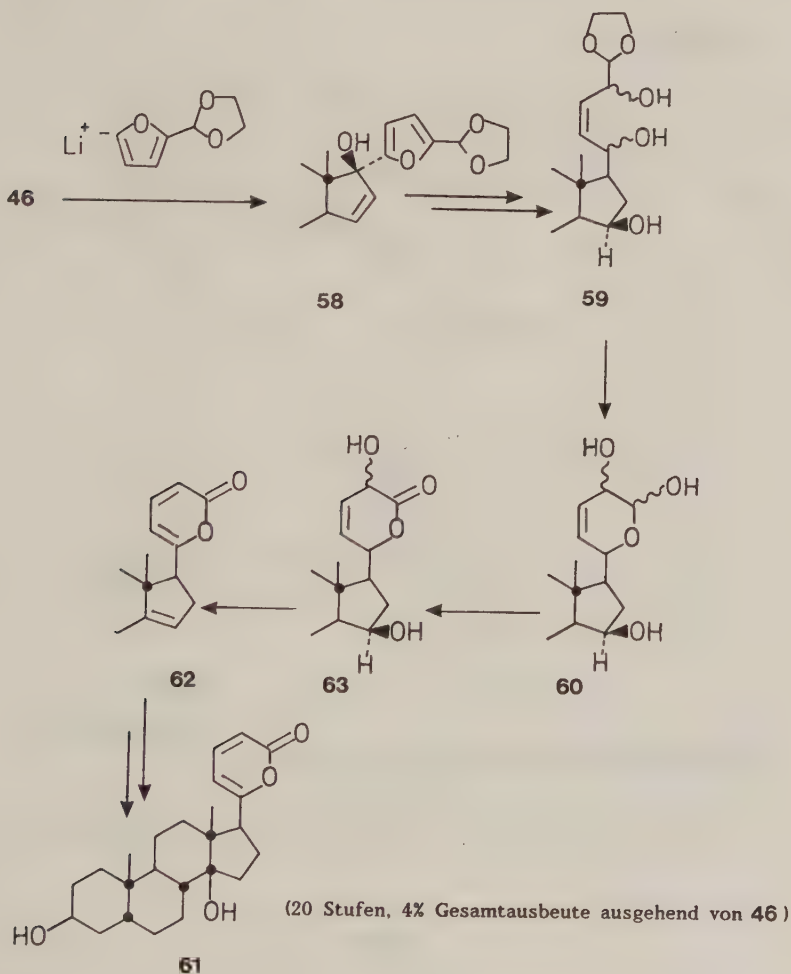
Abb. 12 B



Acetalspaltung, Reduktion und Oxidation mit 3-Chlorperoxy-benzoesäure ergaben **54**, wobei sich nach Umwandlungen einiger funktioneller Gruppen

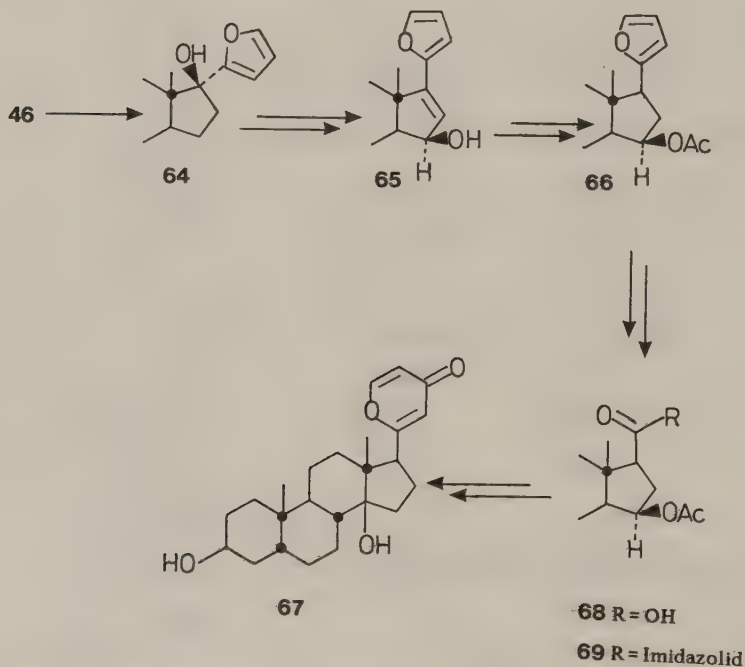
die Einführung der 14 β -OH-Gruppe anschloß. In einem weiteren Fall C ging man vom *seco*-Diol **59** aus ²⁸⁾, welches durch säurekatalytische Umwandlung in das cyclische Diol **60** übergeführt wurde. Nach Oxidation und Eliminierung der OH-Gruppen in zwei Reaktionsschritten erhielt man die Pyran-2-on-Verbindung **61**.

Abb. 12 C



Ausgangspunkt bei der Darstellung eines weiteren Bufalinderivates war wieder die zentrale Zwischenstufe **46**, welche in sieben Stufen in die Carbonsäure **68** umgewandelt wurde³⁰⁾. Der Aufbau des Lactonringes erfolgte dann durch Addition von 4-Methoxy-3-buten-2-on-enolat an das Imidazolid **69**. Nach weiteren 5 Reaktionsschritten erhielt man das modifizierte Bufadienolid **67**.

Abb. 12 D



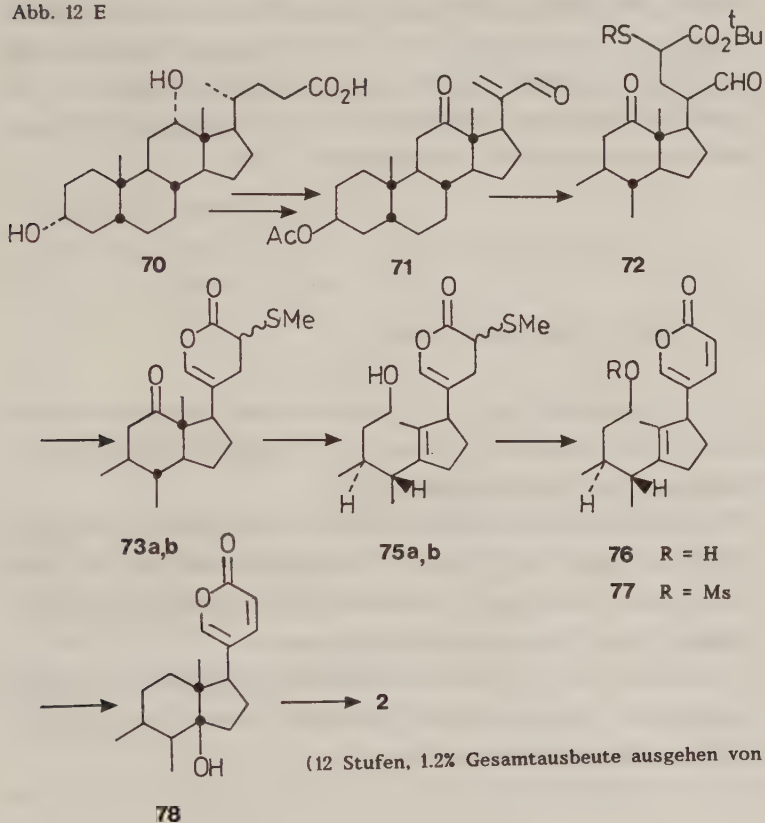
(10 Stufen, 10% Gesamtausbeute ausgehend von **65**)

Die von *Wiesner* angebotene Synthesemethode besitzt die Möglichkeit der

universalen Problemlösung hinsichtlich einer pharmakologischen Fragestellung, bei der endgültigen Bewertung sollte jedoch die hohe Stufenzahl berücksichtigt werden. So sind bereits neun Umwandlungen nötig, um Testosteron (**45**) zum eigentlichen Startmolekül **46** zu funktionalisieren.

Welzel und Mitarbeiter berichteten in diesem Zusammenhang von einem rationelleren Weg zur Bufalindarstellung³¹⁾, siehe Abb. 12 E:

Abb. 12 E



Als Startmolekül verwendeten die Autoren, ähnlich wie bei der von ihnen beschriebenen Cardenolidsynthese ²²⁾, Desoxycholsäure (**70**), welche sich in großen Mengen aus Rindergalle gewinnen läßt. Durch Iwasaki-Abbau, Mitsunobu-Reaktion, Umsetzung mit Singulett-Sauerstoff, Reduktion und anschließende Swern-Oxidation gelangte man zum Enal **71**. Der Aufbau des Enollactonrings erfolgte durch 1,4-Ketenacetal-Addition. Anschließende Hydrolyse und direkte Cyclisierung in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure lieferte die Stereoisomeren **73 a,b**. Die 14 β -OH-Gruppe wurde auf der Stufe des 12-Ketons **73** eingeführt. Dazu wurde **73** photolysiert, mesyliert und anschließend hydrolysiert. Man erhielt Bufalin (**2**) nach insgesamt nur 13 Reaktionsschritten mit einer Gesamtausbeute von 1.2%.

4. Ziel der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese eines neuen Bufalinderivats mit einem α,β -ungesättigten δ -Lactonring in 17-Position. Als Endstufe der Darstellung steht 22,23-Dihydrobufalin (**82**).

Der Syntheseweg stellt damit einen Einstieg in bislang unbekannte Bufanolidsysteme dar, welcher neue Aspekte im Hinblick auf eine pharmakologische Anwendung und interessante Informationen über die Struktur-Wirkungsbeziehung sowie das Rezeptorverhalten liefern könnte.

Die Darstellung von **82** beinhaltet zusätzlich die Möglichkeit, neue Substitutionsmuster zu generieren und so Substanzen mit eventuell verändertem Wirkungsspektrum herstellen zu können.

II. Allgemeiner Teil

1. Syntheseplanung

1.1. Wahl des Ausgangsproduktes

Zur Synthese von Dihydrobufalin (82) stellt Desoxycholsäure (70) eine geeignete, natürliche Quelle dar. Dieser Rohstoff ist preiswert und wird in großen Mengen, zusammen mit anderen Gallensäuren, aus Rindergalle gewonnen. Desoxycholsäure (70) besitzt im Hinblick auf die geplante Synthese von 82 folgende Vorzüge :

- eine Sauerstofffunktion an C-3
- cis-verknüpfte Ringe A und B, trans-verknüpfte Ringe B und C
- eine Sauerstofffunktion an C-12

1.2. Wichtige Zwischenstufen

Gemäß dem Syntheseplan (vgl. Abb. 14) läßt sich die Darstellung von Dihydrobufalin (82) ähnlich der Bufalinsynthese von *Welzel und Mitarbeiter*, auf drei Teilprobleme zurückführen³¹⁾.

- 1) Inversion an C-3
- 2) Aufbau der Dihydro- α -pyron-Seitenkette
- 3) 14-Hydroxylierung unter Inversion an C-14

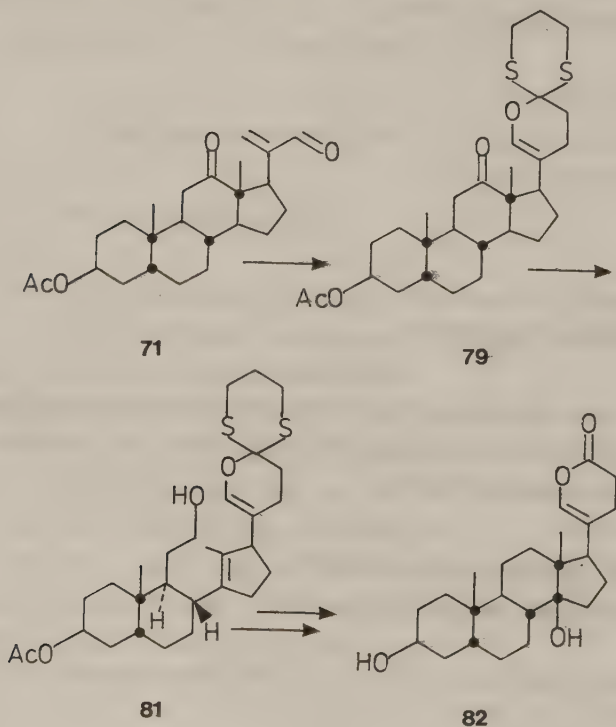
Aus früheren Arbeiten über Bufalin und Cardenolid-Synthesen war die

α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **71**, in der das erste Teilproblem schon gelöst ist, als zentrale Zwischenstufe zum Aufbau einer Enollactonseitenkette bereits bekannt.

Ausgehend von diesem Produkt sollte der Dihydro- α -pyronring (vgl. **82**) mit einer [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselreaktion erfolgen (Teilproblem 2).

Als besonders vorteilhaft sollte sich hier die Verwendung eines Ketendithioacetals erweisen, die zu der geschützten Lactonringverbindung **79** führen würde.

Abb. 12 F



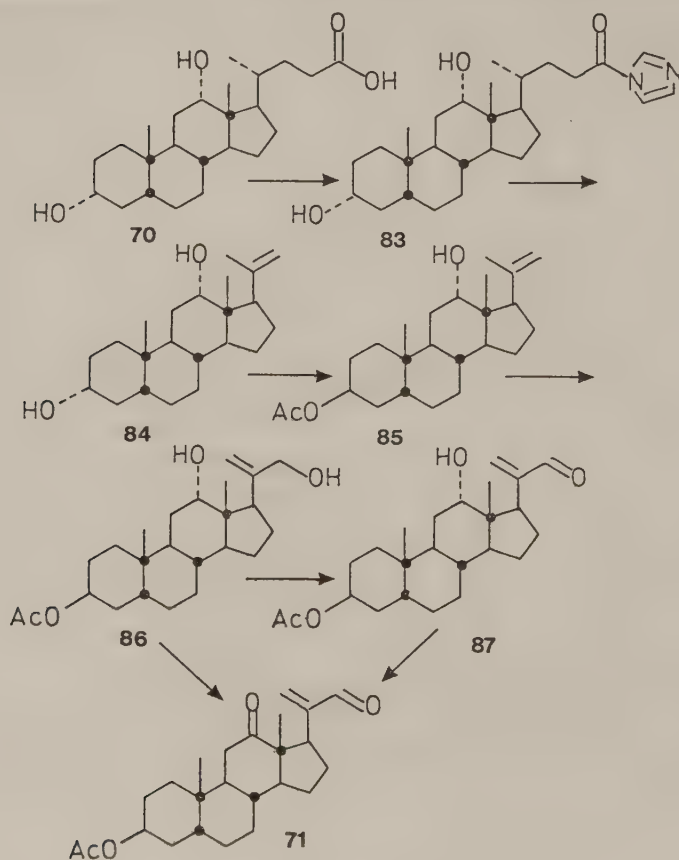
Die Einführung der 14 β -OH-Gruppe sollte entsprechend, wie bei Abb. 7 beschrieben, erfolgen. Dabei besteht das Problem (vgl. Kap. 2.5.) einer selektiven Einstrahlung in die Absorptionsbande des 12-Ketons. Hierfür eignet sich Verbindung **79** besonders, wie ausführlich gezeigt wird.

2. Chemischer Teil

2.2. Umwandlung von Desoxycholsäure (70) in den α,β -ungesättigten Aldehyd 71

Als Ausgangspunkt für den Seitenkettenabbau (siehe Abb. 13) wurde Desoxycholsäure (70) gewählt.

Abb. 13



Aus **70** wurde nach *Staab* ³²⁾ das Imidazolid **83** hergestellt. Ohne Aufarbeitung wurde **83** mit UV-Licht bestrahlt. Nach Umlagerung von **83** und Norrish-II-Spaltung (*Iwasaki-Abbau*) ³³⁾ erhielt man das 20-Methylenpregnan (**84**). Die Konfigurationsumkehr an C-3 wurde mit dem *Misunobu-Verfahren* ³⁴⁾ durchgeführt, indem man **84** mit Essigsäure, Azodicarbonsäurediethylester und Triphenylphosphan zum Acetat **85** umsetzte. Die 3 β -OH Gruppe lag damit geschützt vor, was im Hinblick auf die später durchzuführende Oxidation der 12-OH-Funktion von Bedeutung war. Die Singulett-sauerstoffreaktion und die nachfolgende Reduktion des entstandenen Hydroperoxids lieferte anschließend den Allylalkohol **86** ³⁵⁾. Die selektive Oxidation zu den α,β -ungesättigten Aldehyden **71** und **87** gelang nach der Methode von *Swern* ³⁶⁾. Nach dieser Reaktionsfolge konnte, das Enal **71** ausgehend von **86** in 70% Ausbeute isoliert werden.

Bis zu dieser Stufe war die Synthese bereits beschrieben ^{22),31)}.

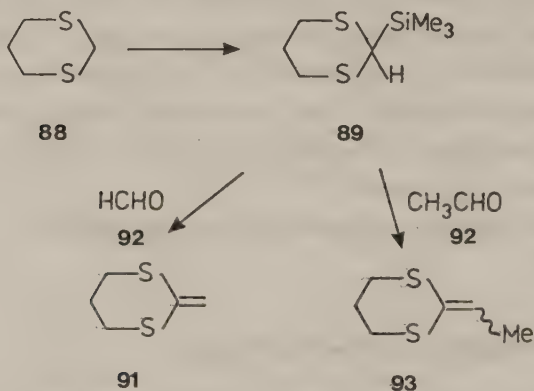
2.3. Darstellung der Ketenacetale **91** und **93**

Ein interessantes Synthesekonzept zum Aufbau eines geschützten Enollactonringes ausgehend von **71** durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion besteht in der Verwendung von Ketenacetalen.

Als Diels-Alder-Komponente kamen unter anderem, neben den bekannten Dialkoxyverbindungen von *Aben/Scheeren* ³⁷⁾ und *Schmidt* ³⁸⁾ die cyclischen Dithloketenacetale **91** und **93** von *Seebach* ³⁹⁾ in Frage. Mit der *Seebach*-Methode kann man eine große Anzahl substituierter Dithioketenacetale auf einfachem Wege ohne großen Aufwand herstellen. Die einzelnen Schritte sind in Abb. 14 zusammengefaßt. Das als Ausgangsprodukt benötigte cyclische Thioacetal **89** wurde durch Silylierung des entsprechenden metallierten 1,3-Dithians (**88**) hergestellt. Gab man eine Lösung des Lithi-

umderivats von 88 bei -70°C zu Trimethylchlorsilan (Molverhältnis 1 : 2), so erreichte man im Schritt A eine Ausbeute von 79%. Die so dargestellte Verbindung 89 wurde unter den üblichen Bedingungen^{40, 41, 87)} mit *n*-Butyllithium metalliert. Die nachfolgende Reaktion mit den Carbonylverbindungen 90 und 92 lieferte die Thioacetale 91 und 93 (Abb. 14).

Abb. 14



Für die Ausbeute des Schrittes B sind zwei Punkte wichtig :

- 1) Um den nucleophilen Angriff des trisubstituierten sperrigen Lithiumderivates am Carbonylatom gegenüber der H^+ -Abstraktion bei enolisierbaren Carbonylpartnern zu begünstigen, wurde der Additionsschritt bei -55°C bzw. -60°C durchgeführt.
- 2) Daraufhin wurde innerhalb von 12 bzw. 15 h auf Raumtemperatur erwärmt, damit die Wanderung der Trimethylsilylgruppe vom Kohlenstoff zum Sauerstoff und Eliminierung von Silanolat unter möglichst milden Bedingungen ablaufen kann und Folgereaktionen der polymerisationsfreudigen Dithioketenacetale vermieden werden.

Die GC-Reinheit (OV 101, 114.5 m, 150 °C) von frisch hergestelltem **91** betrug 85%. **91** und **93** konnten unter Zugabe einer Spatelspitze Hydrochinon ungefähr zwei Monate aufbewahrt werden, ohne sich zu zersetzen⁴²⁾.

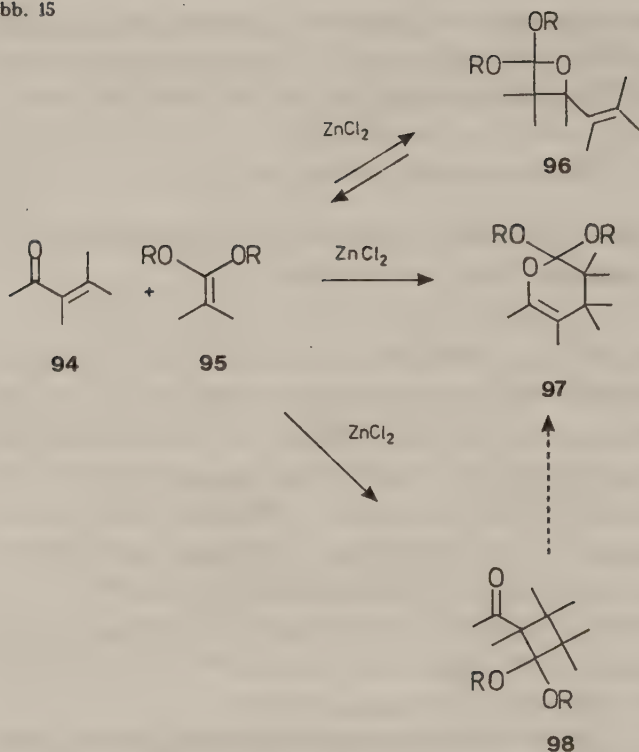
2.4. Aufbau der Dihydro- α -pyronseitenkette durch Cycloaddition der Ketenacetale **91** und **93** an das Enal **71**

Einen einfachen Zugang zu Dihydro- α -pyronen sollte, wie erwähnt, eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion bieten. Diels-Alder-Reaktionen mit einem inversen Elektronenbedarf lassen sich allgemein dadurch charakterisieren, daß man von einer Reaktion elektronenarmer Diene mit elektronenreichen Dienophilen ausgeht⁴³⁾. Eine Beschreibung der Reaktivität und der Orientierungsphänomene bei [4+2]-Cycloadditionen verschiedenen Typs erlaubt die Grenzorbital-Theorie, auf die hier nur hingewiesen werden soll⁴⁴⁾.

Auf dem Gebiet der Reaktionen von Alkylenolethern und Ketenalkylacetalen mit ungesättigten CO-Verbindungen gibt es umfangreiche Literatur, die von *Desimoni* und *Tacconi*⁴⁵⁾ z. T. zusammengefaßt ist.

Scheeren et al.^{46), 37)} stellten vor einigen Jahren in mehreren Veröffentlichungen Lewis-Säure- und Hochdruck-katalysierte Reaktionen von Ketendimethylacetalen **95** mit unterschiedlich substituierten ungesättigten Carbo-nylverbindungen **94** vor. Dabei stellten sie fest, daß mit wasserfreiem Zinkchlorid in Acetonitril kinetisch kontrolliert fast ausschließlich die Oxetane **96** gebildet wurde. Bei höheren Temperaturen war die Oxetanbildung reversibel und man erhielt die thermodynamisch stabileren Dihydropyrane **97**. Die Abwesenheit eines Katalysators hatte dagegen eine hohe Reaktionstemperatur lange Reaktionszeiten und die Bildung von **97** zur Folge. Polare Lösungsmittel wirkten sich ebenfalls positiv auf die Bildung von **97** aus.

Abb. 15



Druckeffekte wirken sich, wie *Isaaks und George* ^{48a)} zeigten, auf das Reaktionsgeschehen in Lösungen vor allem über die Druckabhängigkeit der Gleichgewichtskonstante K und der Geschwindigkeitskonstante k aus. Die Gesamtreaktion wird durch folgende Parameter bestimmt :

- a) durch das Reaktionsvolumen ΔV (die Volumenänderung der Reaktion),
- b) durch das Aktivierungsvolumen $\Delta V^\ddagger$ (die Volumenänderung zwischen Übergangs- und Grundzustand),

Bei der Anwendung von hohem Druck zur Synthese von Diels-Alder-Produkten ergeben sich eine Reihe von Vorteilen ^{48b)}:

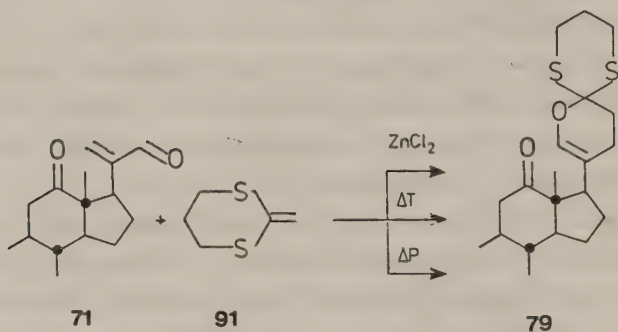
- Reaktionen mit negativem $\Delta V^\ddagger$ können bei niedriger Temperatur durchgeführt werden
- Bei konkurrierenden Mechanismen wird die durch ein negatives $\Delta V^\ddagger$ charakterisierte Reaktion stärker beschleunigt
- Die Gleichgewichtslage reversibler Reaktionen mit negativem $\Delta \bar{V}$ wird zu Gunsten der Endprodukte verschoben.

Aben und Scheeren ³⁷⁾ fanden in diesem Zusammenhang, daß bei der Durchführung von Hochdruckreaktionen (12 kbar) in unpolaren Lösungsmitteln wie Hexan das [4+2]-Cycloaddukt **97** überwog. Nach Austausch von Hexan gegen das polarere Acetonitril als Lösungsmittel trat die [2+2]-Cycloaddition zu **96** oder **98** in den Vordergrund (siehe Abb. 15).

Bei unseren Untersuchungen (siehe Abb. 16) der Reaktion von **71** mit dem Ketenthioacetal **91** in dem polaren Lösungsmittel Trichlormethan wurde unter den oben genannten Bedingungen immer nur das Diels-Alder-Addukt **79** isoliert. Auffällig war, daß bei allen Versuchen - trotz wiederholter Lewis-Säure Zugabe bzw. einer Verlängerung der Reaktionszeit (Hochdruckexperiment) - immer in beträchtlichen Mengen (22-30%) das Edukt **71** wiedergewonnen wurde. Die dünnschichtchromatographische Analyse während der Reaktion zeigte im Falle der Zinkchlorid-Katalyse, daß schon nach ca. 30 min das gewünschte Dithioacetal entstanden war, daneben wurden die beiden noch vorhandenen Edukten **71** und **91** nachgewiesen. Bei längerer Reaktionszeit und höherer Temperatur (48 h unter Rückfluß) nahm die Menge sowohl an **71** als auch an **79** beträchtlich ab. Größere Mengen an zugesetztem Zinkchlorid-Katalysator führten nicht zum vollständigen Umsatz von **71**. Auch die Hochdruckreaktion lieferte keinen wesentlichen Beitrag zur Ausbeutesteigerung des Orthoesters **79**. Bei Hochdruckreaktio-

nen (ca. 7 kbar) entstand das gewünschte Dithioacetal **79** in Ausbeuten von 30% bzw. 41%. In allen Fällen isolierte man, trotz molaren Überschusses an **91**, Enal **71** zurück. Längere Reaktionszeit führte zur Abnahme an Enal **71** und Orthoester **79**. Eine bei Raumtemperatur thermisch unkatalysierte Umsetzung lieferte 40% **79**, daneben fand man ebenfalls Ausgangsprodukt **71** in einer Menge von 30%.

Abb. 16

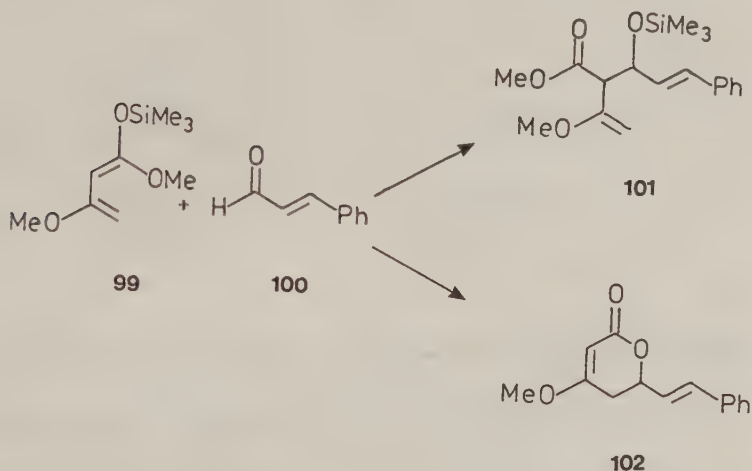


*Denmark*⁴⁹⁾ und *Schmidt*⁵⁰⁾ berichteten in den letzten Jahren über katalysierte intra- bzw. intermolekulare [4+2]-Cycloadditionen von α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen. Interessant hierbei ist die Verwendung von Ketenthioacetalen.

*Danishefsky*⁵¹⁾ hatte berichtet, daß die Addition von Aldehyden an elektronenarme Diene auch durch Lanthaniden-Chelatkomplexe, die als NMR-Verschiebungsreagenzien benutzt werden, katalysiert wird. *Castellino* und *Sims*^{52a)} trugen zur Aufklärung der Chelatkatalyse bei. Sie konnten feststellen, daß bestimmte Diels-Alder-Komponenten unter dem Einfluß von

Lewis-Säuren ein unterschiedliches Reaktionsverhalten bedingen. So erhielt man beispielsweise bei der Reaktion von Zimtaldehyd (**100**) mit dem Silylether **99** nach Zugabe katalytischer Mengen $\text{Eu}(\text{fod})_3$ oder $\text{Yb}(\text{fod})_3$ das Cycloaditionsprodukt **102**, während man in Gegenwart von $\text{Ag}(\text{fod})_3$ ein offenkettiges Isomer **101**, als *Mukaiyama*-Kondensationsprodukt^{52b)} interpretiert, isolierte.

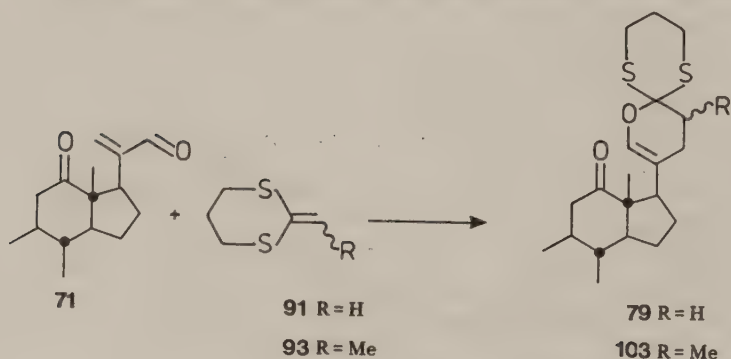
Abb. 17



Nach unseren Beobachtungen läßt sich die von *Danishefsky* ausgearbeitete $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Katalyse⁵¹⁾ auf schwefelsubstituierte Heteroacetale wie **91** und **93** erweitern (siehe Abb. 18). Bei der Reaktion von **91** mit dem Enal **71** entstand fast quantitativ das Hetero-Diels-Alder-Addukt **79**. Einen entsprechenden substituierten Orthoester **103** erhielt man, wenn man statt **91** das

Ketenacetal **93** als Edukt einsetzte. Allerdings war dabei eine etwas längere Reaktionszeit erforderlich und man mußte eine etwas geringere Ausbeute von 61% in Kauf nehmen.

Abb. 18



Mit der oben beschriebenen Methode war es gelungen, in einer einstufigen Reaktion einen geschützten Enollactonring zu erhalten.

Die Analyse der $^1\text{H-NMR}$ Spektren der Orthoester **103** und **79** ergab für das Proton an C-21 eine chemische Verschiebung von $\delta = 6.20$, zusätzlich trat im Spektrum von **103** ein Dublett-Signal bei $\delta = 1.14$ auf, welches auf die Methylgruppe in 23-Position hindeutete.

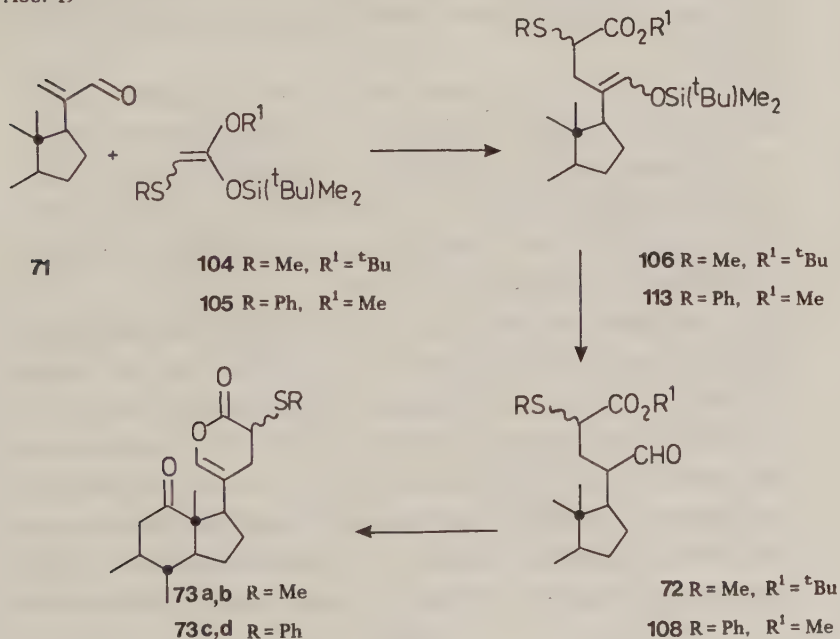
Im IR-Spektrum waren, neben CO-Banden bei 1725 (Ester) und 1700 (Keton) charakteristische Doppelbindungsbanden bei 1655 cm^{-1} zu erkennen. In den Massenspektren von **79** und **103** traten die erwarteten M^+ -Peaks auf, außerdem zeigten die Massenspektren auch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion an ($m/z\ 132$)^{81a)}.

2.4.1. Allgemeine Überlegungen zum Aufbau von Dihydro- α -pyronen durch [4+2]-Cycloadditionen mit den Ketenacetalen 107 und 105

Die am Beispiel der Ketenthioacetale **91** und **93** erfolgreich durchgeführte [4+2]-Cycloaddition sollte auch Grundlage des Seitenkettenaufbaus in Bufalin (**2**) sein⁷⁴⁾. Dabei war ein substituierter Dihydro- α -pyronring vom Typ **73** das Ziel. Für derartige Verbindungen ist gezeigt worden, daß durch Oxidation zum Sulfoxid und nachfolgende Sulfateliminierung die $\Delta^{2,2'}$ -Doppelbindung eingeführt werden kann^{53, 74, 76)}.

Bisher ist die Cycloaddition noch nicht gelungen. Statt der Cycloaddukte erhielt Hoppe vorwiegend die 1,4-Addukte **106** bzw. **113** aus denen die gewünschten Dihydropyrone durch Überführung in die Aldehyde **72** bzw. **108** und Cyclisierung mit p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hervorgingen.

Abb. 19



Im Kapitel 2.4.2. wird über neue Aspekte der Synthese des Ketenacetals 105, der Michaeladdition an das Enal 71 und über eine Zweischrittsynthese der Lactone 73a,b und 73c,d mit Hilfe einer Hetero-Diels-Alder Reaktion berichtet.

2.4.2. Darstellung der Ketenacetale 107 und 105

2.4.2.1. Diskussion der verschiedenen Darstellungsmethoden

In der Literatur sind einige Methoden zur Synthese von Silylketenacetalen bekannt. Im wesentlichen unterscheiden sich diese Verfahren⁵⁴⁾ in der Wahl der Basen, der verwendeten Lösungsmittel und der Silylierungskomponente. Die klassischen Verfahren stammen von *Ainsworth*⁵⁵⁾ und *Simchen*⁵⁶⁾. Die *Ainsworth*-Methode beruht auf der Deprotonierung in α -Stellung durch die starke Base Lithiumdiisopropylamid (LDA) und nachfolgender Silylierung des Esterenolats.

*Rathke und Sullivan*⁶⁰⁾ untersuchten das Auftreten von C-Silylierungsprodukten bei der Ketenacetal-Synthese unter den *Ainsworth*-Bedingungen. Sie beobachteten, daß bei der Reaktion von Carbonsäureesterenolaten mit Trimethylchlorsilan im Lösungsmittel THF/HMPA fast ausschließlich C-silylierte Ester gebildet wurden, während man mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan in THF/HMPA das O-Silylketenacetal erhielt.

Emde und Simchen berichteten über einen anderen Weg zur Synthese von O-Alkyl-O-(trialkylsilyl)-ketenacetalen^{56b, 54c)}. Dabei steht die direkte Silylierung des Enolats im Vordergrund. Carbonsäureester reagieren mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat in Gegenwart von Triethylamin zu den entsprechenden Ketenacetalen. Interessant dabei ist, daß Carbonsäureester mit aktivierenden Gruppen in α -Stellung, die die Ausbildung eines mesomeren Systems begünstigen, bevorzugt die (*Z*)-isomeren Ketenacetale ergeben. Versuche, bei denen der Einfluß der unterschiedlich substituierten Si-

lylgruppen des Trialkylsilyltriflats auf die Bildung der C- und O-silylierten Produkte untersucht wurde, ergaben bei Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilyltriflat ausschließlich das O-Silylketenacetal, bei Trimethylsilyltriflat dagegen überwiegend das C-Silylierungsprodukt.

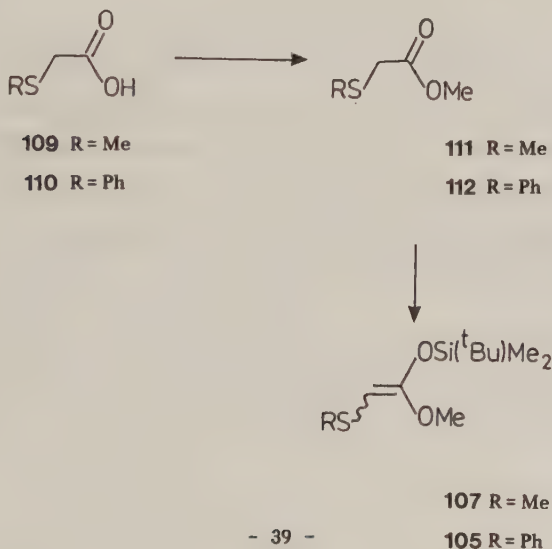
Aufgrund der Beobachtungen von Rathke/Sullivan⁶⁰⁾ und Simchen/Emde^{54c)} wurde die *tert*-Butyldimethylverbindung als Silylierungsreagenz zur Darstellung von 105 und 107 gewählt.

Ketenacetal 105 wurde nach *Ainsworth* (A) und nach *Simchen* (B) hergestellt, Ketenacetal 107 dagegen nur unter den von *Simchen* beschriebenen Bedingungen (B).

Die Ester **111** und **112** dienten als Edukte; sie lassen sich mit Methanol und Zugabe katalytischer Mengen Acetylchlorid nach der Methode von *Freudenberg und Jakob* ⁵⁷⁾ herstellen.

Abb. 20 zeigt die Darstellung der Ester **111** (R= Me) und **112** (R=Ph) und der entsprechenden Ketenacetale **107** (R= Me) und **105** (R=SPh).

Abb. 20



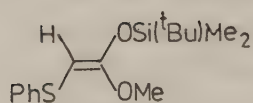
Man erhielt bei der Darstellung des Ketenacetals **105** (siehe Tabelle 1) folgende Produktverteilungen :

Tabelle 1

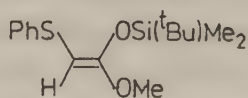
Methode	105 - (<i>E</i>)		105 - (<i>Z</i>)
A	3.0	:	1.0
A	4.0	:	1.0
A	2.5	:	1.0
B	1.0	:	7.0
B	1.0	:	4.0

Man erkennt, daß nach Methode A das (*E*)-Enolat bevorzugt gebildet wird, während nach Methode B überwiegend das (*Z*)-Enolat vorliegt.

Abb. 21



105-(*E*)



105-(*Z*)

2.4.1.2. Diskussion der Übergangszustände bei der Bildung von 105-(E) und 105-(Z)

Ireland^{58b)} zeigte anhand von Untersuchungen der Claisen-Umlagerung von Esterenolaten, daß die Bildung der (E)- und (Z)-konfigurierten Ketenacetale von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels abhängt. Relativ schwach solvatisierende Lösungsmittel, wie THF (*Ainsworth*-Bedingung) lassen auf eine starke Wechselwirkung zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Gegenkation schließen. Dieses führt bei dem von *Ireland* postulierten sesselförmigen (cyclischen) Übergangszustand dazu, daß die α -Substituenten den größtmöglichen Abstand zum sperrigen Carbonylsauerstoff einnehmen. Diese Bedingungen sollten demnach zum (E)-Ketenacetal führen. Umgekehrt schirmen stark solvatisierende Lösungsmittel (THF/HMPA) das Kation gegenüber einem Angriff auf den Carbonylsauerstoff ab, die Gegenkation/Carbonylsauerstoff-Wechselwirkung ist nur schwach ausgeprägt und die α -Substituenten nehmen eine ekliptische Lage zum Carbonylsauerstoff ein. Man sollte danach bevorzugt das (Z)-Ketenacetal erwarten.

Dauben^{58a)} untersuchte die Abhängigkeit der Enolatkonfiguration von der Geometrie des Übergangszustandes. Er nahm an, daß die Geometrie des Übergangszustandes im wesentlichen durch die vicinalen Substituenten an der Carbonylgruppe beeinflusst wird und nicht durch Basen-, Gegenionen- und Lösungsmittelparameter. Nach der von ihm ausgearbeiteten Korrelationsanalyse, welche auf Kraftfeldberechnungen beruht, ist die Geometrie des Übergangszustandes maßgeblich auf die intramolekularen Wechselwirkungen der Substituenten zurückzuführen.

Aus dem Vergleich der berechneten Enthalpiewerte beider konformativ unterschiedlichen Edukte sowie der entsprechenden (Z)- und (E)-konfigurierten Produkte mit den experimentell gemessenen ΔH -Werten läßt sich die

Wahrscheinlichkeit eines Übergangszustandes abschätzen. *Dauben* betrachtet bei seinen Überlegungen jedoch nur die Bildung von Enolverbindungen aus den entsprechenden Estern. Dabei wird ähnlich wie bei *Ireland* unter kinetischen Bedingungen und solvatisierenden Lösungsmitteln, welche zu einem relativ späten Übergangszustand führen, überwiegend das cis-Enolat gebildet. Das trans-Enolat steht dagegen bei sterisch wenig anspruchsvollen α -Substituenten und unpolaren Lösungsmitteln im Vordergrund.

Auf das Problem des Übergangszustandes von 105-(*Z*) und 105-(*E*) übertragen, bedeutet das, daß nach Ainsworth (A) bevorzugt das (*E*)-Isomer gebildet wird. Der Übergangszustand liegt hier sehr früh. Das Anion wird dann bei tiefen Temperaturen mit t Butyldimethylsilylchlorid unter Bildung von 105-(*E*) abgefangen. Die bei Raumtemperatur durchgeführte Reaktion unter den von *Simchen* beschriebenen Bedingungen⁵⁶⁾ führte über einen späten Übergangszustand zum thermodynamisch stabileren (*Z*)-Isomer.

2.4.2.3. Struktur und Eigenschaft des Ketenacetals 105

Weiler und Mitarbeiter klärten vor kurzer Zeit⁵⁹⁾ die Konfiguration von Trimethylsilenolethern mit Hilfe der NOE-Differenzspektroskopie auf. Mit der gleichen Methode wurde die Struktur der Ketenacetale 105-(*Z*) und 105-(*E*) bestimmt. Nach Einstrahlung auf die Resonanzfrequenz der Methylenprotonen der Methoxygruppen wurde eine Verstärkung des vinyllischen Signals bei einem Isomeren beobachtet. Dieser Verbindung wurde demnach die (*Z*)-Konfiguration zugewiesen (siehe Tabelle 2) :

Tabelle 2

δ	Zuordnung	Isomer	Δ -NOE für vinyl. Protonen	
			$\delta = 4.2$	$\delta = 4.5$
3.02	O-CH ₃	105-(<i>E</i>)	positiv	—
3.29	O-CH ₃	105-(<i>Z</i>)	—	—

Silylketenacetale sind im allgemeinen thermisch instabil und leicht hydrolysierbar⁶⁰⁾. Versuche, 105-(*Z*) bzw. 105-(*E*) durch GC zu identifizieren, scheiterten ebenso wie die Trennung der isomeren Ketenacetale mittels NDSC und HPLC⁶¹⁾. Aus diesem Grund wurden Stabilitätsversuche beider Ketenacetale 105-(*Z*) und 105-(*E*) unter folgenden Bedingungen durchgeführt⁶²⁾ (siehe Tabelle 3) :

Tabelle 3

Versuchsbedingungen:

- Stehenlassen in Petroletherlösung bei 20°C,
- Erhitzen in Acetonitril auf 100°C,
- Stehenlassen in Deuterobenzollösung bei 20°C,
- Stehenlassen des Ketenacetals 105* bei Tageslicht und Raumtemperatur,
- bei Dunkelheit und Raumtemperatur.

Bed	Rkt.zeit	105-(<i>E</i>) : 105-(<i>Z</i>)	105-(<i>E</i>) : 105-(<i>Z</i>)	105 : 112	105 : 112
		vorher	nachher	vorher	nachher
a)	5 d	2.6 : 1.0	1.0 : 13.0	3.4 : 1.0	2.7 : 1.0
b)	0.5 h	2.3 : 1.0	1.1 : 1.0	3.4 : 1.0	1.6 : 1.0
c)	2 d	1.0 : 3.4	1.0 : 3.5	33.7 : 1.0	29.5 : 1.0
c)	10 d	—	1.0 : 11.0	—	13.5 : 1.0
d)	4 d	1.0 : 7.0	1.0 : 13.5	1.0 : 2.1	1.0 : 2.4
e)	11 d	2.6 : 1.0	2.3 : 1.0	3.4 : 1.0	3.4 : 1.0
e)	18 d	—	2.2 : 1.0	—	3.3 : 1.0

Diese Versuchsreihen lassen folgende Rückschlüsse zu :

- 1) Das Isomerenverhältnis 105-(E) : 105-(Z) ändert sich zu Gunsten von 105-(Z). (Über den Reaktionsmechanismus der Umlagerung wurden keine Versuche angestellt).
- 2) Das Produkt/Edukt-Verhältnis 105* : 112 bleibt ungefähr konstant.
- 3) Die Änderung des Verhältnisses 105-(E) : 105-(Z) beruht nicht auf Zersetzung von 105-(E). Unter der Annahme, daß sich 105-(E) zersetzen würde, erhielte man statt des wirklich beobachteten Verhältnisses 105/112 2.7 : 1 das Verhältnis von 0.07 : 1.

* d.h. Σ von 105-(E) und 105-(Z)

2.4.3. 1,4-Addition des Ketenacetals 105 an das Enal 71

Reaktionen zwischen Silylketenacetalen und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen sind in der Literatur bekannt^{69, 70}. Sie laufen ab in neutralen polaren Lösungsmitteln⁶³), unter Hochdruckbedingungen⁶⁴), Lewis-Säure-katalysiert⁶⁵), fluorid-katalysiert⁶⁶) und unter heterogener Katalyse⁶⁷) im Sinne einer Michaeladdition *.

Auch heterosubstituierte Silylketenacetale reagieren bei Zinkchlorid-Katalyse regioselektiv unter 1,4-Addition⁷⁰). Untersuchungen von Hoppe an Ketenacetal 105 bestätigten diese Tendenz. Danach lieferte das Ketenacetal 105 nach Umsetzung mit 71 die stereoisomeren 1,4-Addukte 113a - 113e³¹).

*Über die Substituentenabhängigkeit der 1,2-, bzw. 1,4-Reaktivität von Enolaten α -heterosubstituierter Ester berichtete kürzlich Oppolzer⁶⁸).

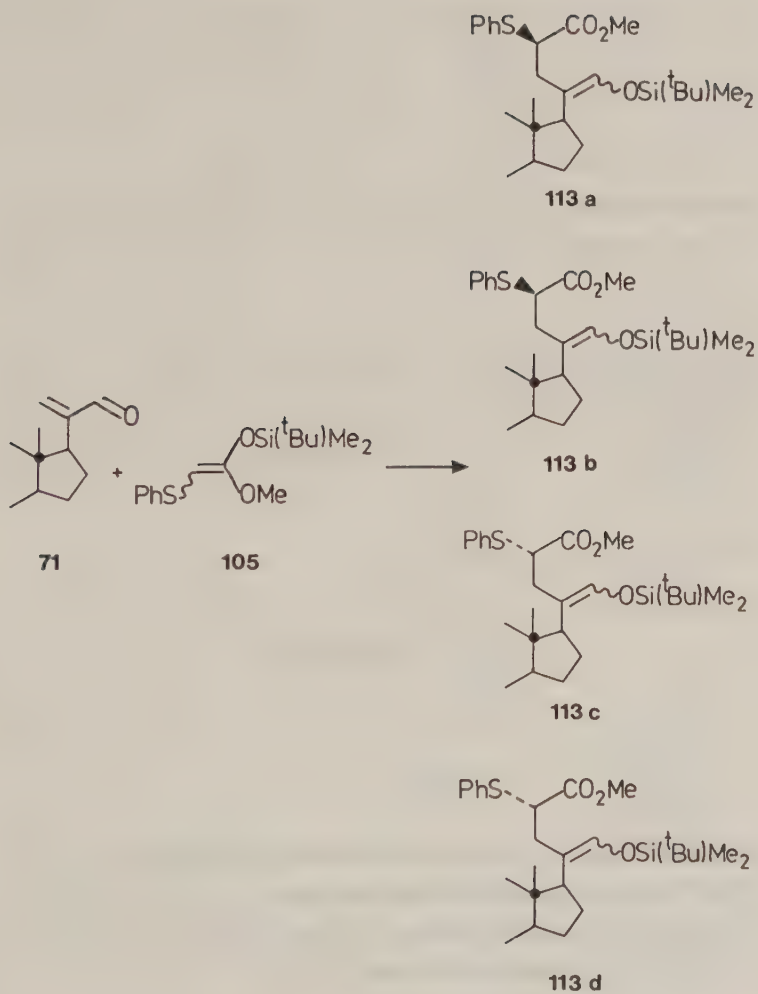


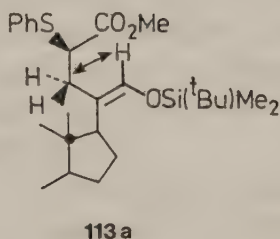
Tabelle 5

Nr.	105-(E) : 105-(Z)	LM	Kat.	Temp.	Zeit	Produktverhältnisse			
						113a	113b	113c	113d
1	1.0 : 13.5	CH ₃ CN	-	100°C	43 h	2.8	1.0	1.2	2.5
2	1.1 : 1.0	CH ₃ CN	-	100°C	24 h	3.5	1.0	1.5	3.0
3	2.2 : 1.0	CH ₃ CN	ZnCl ₂	RT	1.5 h	3.3	1.1	1.0	2.3

In der vorliegenden Arbeit wurde gefunden, daß die Reaktionsdauer der Michaeladdition bei Verwendung des Katalysators Zinkchlorid stark herabgesetzt wird (vgl. Nr. 3 in Tab. 5).

Die Konfiguration am C-21 von **113a** wurde durch ein NOE-Experiment ermittelt, indem auf die Resonanzfrequenz des vinylischen Protons an C-20 eingestrahlt wurde. Die Konfiguration der einzelnen Stereoisomeren **113a**–**113d** an C-23 wurde durch *Hoppe* mit Hilfe der CD-Spektroskopie ermittelt⁷⁴⁾.

Abb. 24

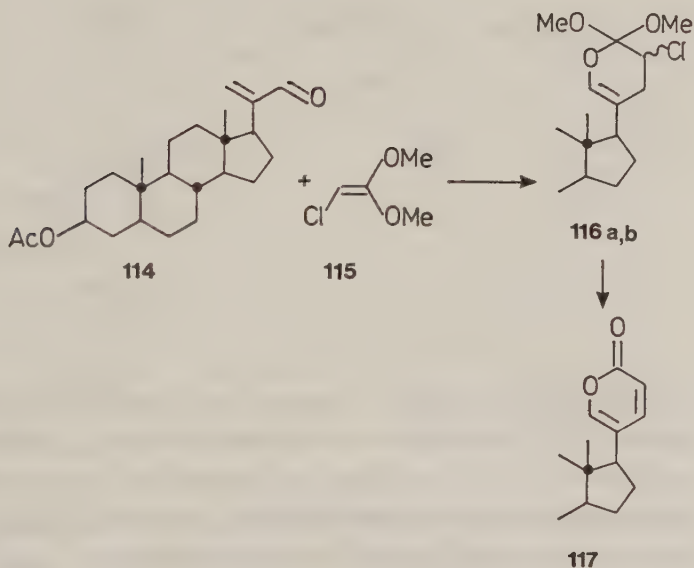


Die Bildung der vier stereoisomeren Michaeladdukte **113a**–**d** zeigt, daß das Enal **71** aus einer cisoiden und einer transoiden Konformation reagiert. Eine bestimmte Seitendifferenzierung ist beim Ketenacetal **105**, wegen der fehlenden Konfigurationsstabilität, nicht möglich.

2.4.4. Darstellung der Dihydro- α -pyrone 73a-d durch [4+2]-Cycloaddition und anschließende Hydrolyse der Silylether 121 und 122

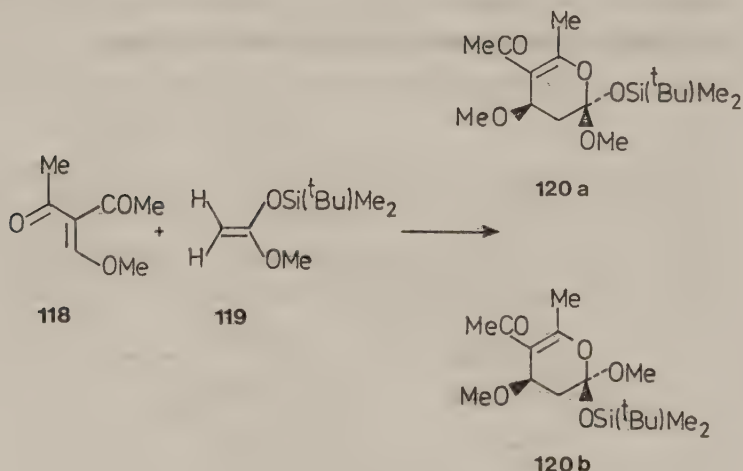
Brassard, Engel und Mitarbeiter⁷¹⁾ berichteten vor einigen Jahren über eine kurze, elegante Methode zum Aufbau von substituierten α -Pyronen. Die Cycloadditionsreaktion von **114** mit Chlorketendimethylacetal **115** ergab die sehr instabilen Isomeren **116 a** und **116 b**, die bei Umsetzung mit Natrium-methylat zu **117** abreagierten. Wegen der Instabilität von **116 a** und **116 b** kam dieser Weg zum Aufbau von Hetero-Diels-Alder-Addukte nicht in Frage.

Abb. 25



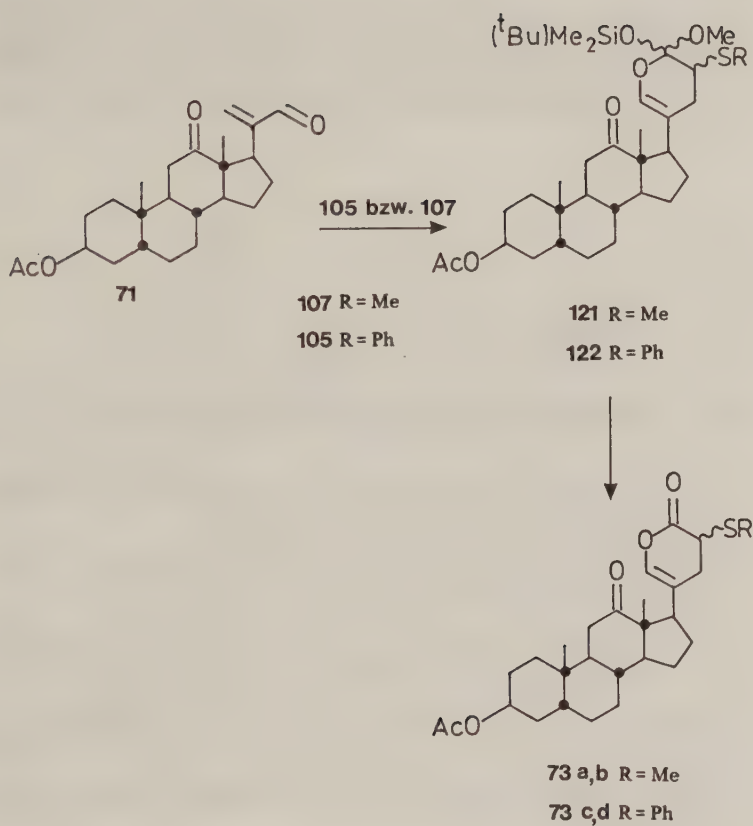
Ein anderer attraktiver Weg zur Synthese von 3,4-Dihydropyranen stammt, wie bereits erwähnt (siehe Kap. 2.3.) von *Meier* und *Schmidt* ³⁸⁾. Man ging dabei von O-Silylketenacetal **119** aus und setzte es mit der "Dienkomponente" **118** um. Dabei wurde ein Diastereomergemisch mit geringer Bevorzugung der *endo*-Addukte (α -Produkt) **120 a** gegenüber den *exo*-Addukten (β -Produkt) **120 b** erhalten.

Abb. 26



Dies ist jedoch als Sonderfall zu bewerten, wie die unter 2.4.3 geschilderten Ergebnisse belegen. In der vorliegenden Arbeit wurde gefunden, daß auch **105** und **107**, bei denen *Hoppe* nur 1,4-Additionen an **71** beobachtet hatte, eine klassische Diels-Alder-Reaktion mit dem Enal **71** eingehen, wenn man die Reaktion mit D₂₇-Eu(fod)₃ katalysiert durchführt.

Abb. 27



Das H-NMR zeigt für beide Isomerenpaare **121** bzw. **122** die erwarteten Signale; charakteristisch war jeweils das Signal von 21-H bei $\delta = 6.05$, sowie ein doppelter Signalsatz für die OCH_3 -, SMe -, $^t\text{Butylsilyl}$ - und Dimethylsi-

ylgruppe, welches auf ein untrennbares Gemisch von Stereoisomeren hindeutete.

Die Reaktion von **121** (Gemisch von Stereoisomeren) mit trockener HCL in Trichlormethan ergab in hoher Ausbeute die bereits bekannten Lactone **73a** und **73 b**⁷²⁾. Entsprechend lieferten **122** (Stereoisomere) die beiden Lactone **73 c** und **73 d**.

2.5. Photolyseexperimente

2.5.1. Überlegungen zur Photolyse der 12-Ketosteroide **73 a-e**

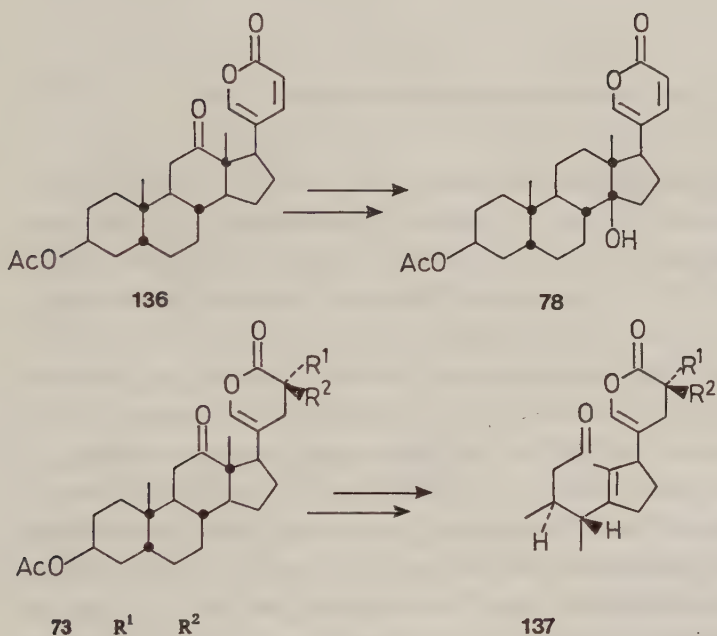
Über einen einfachen Zugang zu 14 β -Hydroxysteroiden aus 12-Keto-14 α -bufalinvorläufern wurde bereits in Kap. I.2.1.2. berichtet.

Dabei scheint es jedoch unmöglich zu sein, eine photochemische Umlagerung (siehe Abb. 30) entsprechender 12-Ketoverbindungen, durch Anregung der 12-Ketofunktion zu erreichen, welche eine schwach ausgeprägte $n \rightarrow \pi^*$ -Bande ($\lambda_{\max} = 300 \text{ nm}$, $\epsilon < 50$)⁷³⁾ zeigen, bei gleichzeitiger Anwesenheit eines α -Pyronringes im Steroidmolekül. In der Literatur ist seit langem bekannt, daß α -Pyrone mit einem wesentlich größeren ϵ -Wert bei gleicher Wellenlänge absorbieren und aus dem angeregten Zustand zu Ringöffnungsprodukten reagieren⁷⁵⁾.

An dem Beispiel der 23-Methylsulfanyl-substituierten Bufalinvorläufer **73a,b** ist von Hoppe im Rahmen einer Bufalin-Synthese gezeigt worden, wie man dieses Problem in den Griff bekommen kann. Er wählte für die photochemische Umlagerung die 23-substituierten Bufenolide **73a-d** und führte die

fehlende 22,23-Doppelbindung auf einer späteren Synthesestufe³¹⁾ (siehe Kap. 2.4.1.) ein.

Abb. 28



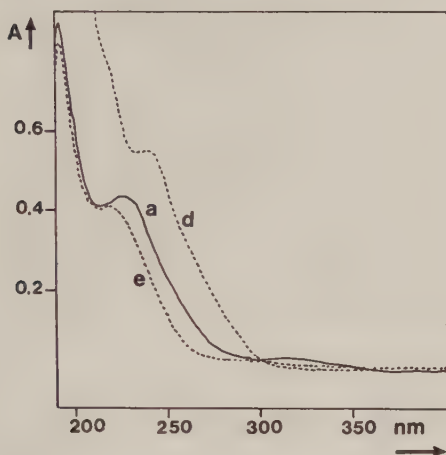
In den nächsten Abschnitten werden die elektronischen Übergänge von **73 a-e** anhand von UV- und CD-Spektren näher beleuchtet. Außerdem wird gezeigt, wie die Konfiguration an C-23 in **73 c** und **73 d** durch $^1\text{H-NMR}$, CD bzw. Röntgenstrukturanalyse bestimmt wird.

2.5.1.1. UV- und CD-Spektren der 12-Ketosteroide **73 a-e**

Die C-23-substituierten Bufalinvorläufer **73 a** ($\text{R} = \text{CH}_3$), **132 d** ($\text{R} = \text{SPh}$) und **73 e** ($\text{R} = \text{H}$) zeigen im UV-Spektrum unseparierbare Banden. Man kann ungefähr bei $\lambda = 220\text{-}240\text{ nm}$ ein Maximum erkennen⁷⁷⁾. Abb. 29 gibt Auskunft über den für die photochemische Umlagerung interessanten Wellenlängenbereich um 300 nm (die verwendeten Lösungen sind ca. $2 \times 10^{-3}\text{ mol/l}$ in Acetonitril). Eine Bandenschulter um 300 nm im Spektrum von **73 e** und **73 a** kann man als Anzeichen für die $n \rightarrow \pi^*$ -Bande der 12-Ketogruppe werten. Im Spektrum von **73 d** wird diese Bande durch stärkere Absorptionen im gleichen Bereich überlappt. Mehr Informationen über die verdeckte Absorption läßt sich den CD-Spektren von **73 a-e** (Abb. 31-33) entnehmen. Die Absorptionsbande des Enollactons um $\lambda = 240\text{ nm}$ kann man leicht in den Spektren von **73 a-e** zuordnen. Die Zuordnung der $n \rightarrow \pi^*$ -Carbonylbande bei 300 nm ist nur bei **73 a,b** und **73 e** ohne weiteres möglich. Wegen der zusätzlichen Anwesenheit des aromatische Chromophors zeigt das CD-Spektrum der Phenylsulfanylverbindungen **73 c** und **73 d** eine größere Anzahl von Cotton-Effekten, welche im einzelnen nicht mit Sicherheit zugeordnet werden können. Darüber hinaus wird im CD-Spektrum die Absorption der

Carbonylbande bei 300 nm durch andere Absorptionen verdeckt. Die letzte Beobachtung läßt sich mit der Chemie in Einklang bringen: Während aus **73a**/**73b** durch Photolyse einen Secoaldehyd des Typs B erhalten worden war, welcher schließlich in das Bufalin (**2**) überführt wurde, konnte keine Umlagerung der Phenylsulfanylverbindungen **73c**/**73d** in den entsprechenden Secoaldehyd festgestellt werden^{31a)}.

Abb. 29



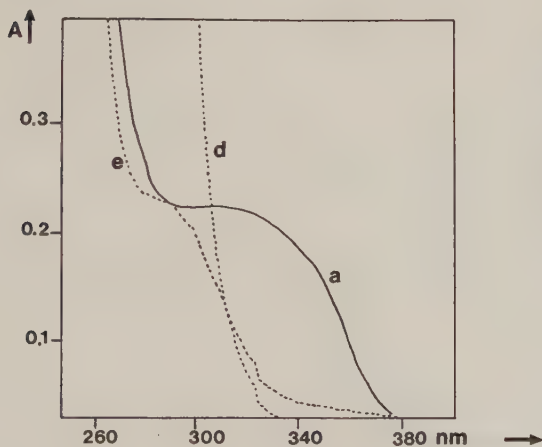
UV-Spektrum von **73a**,
73d und **73e** (Bereich
von 190 – 400 nm)

73a (0.15 mmol/l)

73d (0.09 mmol/l)

73e (0.16 mmol/l)

Abb. 30



UV-Spektrum von **73a**,
73d und **73e** (Bereich
von 250 – 400 nm)

73a (2.28 mmol/l)

73d (1.88 mmol/l)

73e (3.27 mmol/l)

Abb. 31

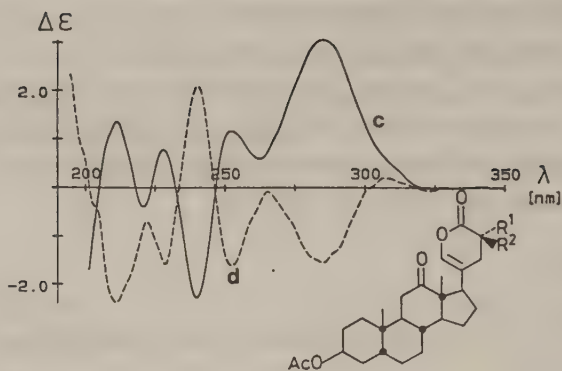


Abb. 32

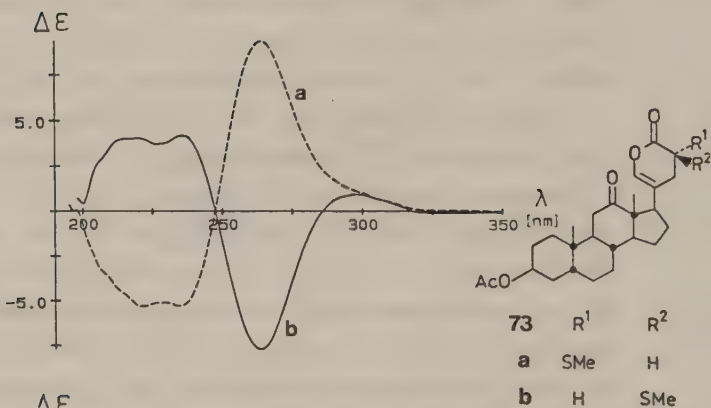
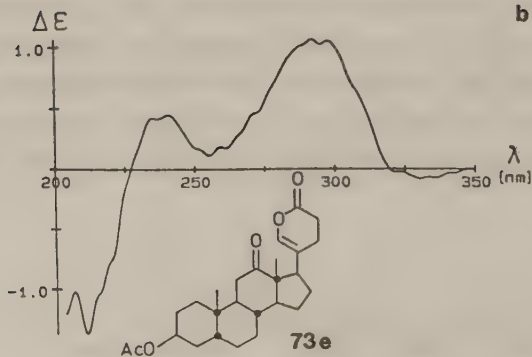


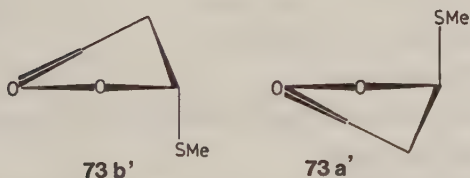
Abb. 33



2.5.1.2. Konfiguration von 73a und 73b an C-23

Aus den 400-MHz- ^1H -NMR-Spektren von **73a** und **73b** kann gefolgert werden, daß der Methylsulfanylsubstituent eine axiale Orientierung aufweist (**73a**: $J_{22,22'} = 18.1 \text{ Hz}$, $J_{22,23} = 6.2 \text{ Hz}$, $J_{22',23} = 3.4 \text{ Hz}$; **73b** : $J_{22,22'} = 18.1 \text{ Hz}$, $J_{22,23} = 6.2 \text{ Hz}$, $J_{22',23} = 2.7 \text{ Hz}$). Eine ähnliche Situation liegt bei α -sulfanylierten Ketonen vor. In der axialen Stellung des Heterosubstituenten werden die dipolaren Wechselwirkungen mit der Carbonylgruppe herabgesetzt. Für Ketone, die axial in α -Position durch Cl, Br, I, NR_2 oder SR substituiert sind, kann man die Konfiguration am α -Kohlenstoffatom durch das Vorzeichen des Cottoneffektes ableiten. Aus der richtigen Konfiguration entsprechender α -Ketoverbindungen wurde die " α -axial-Haloketon-Regel" abgeleitet, diese gibt Auskunft über die Konfiguration der α -Amino- und der α -Halogensäuren. Wendet man diese Regel auf die Methylsulfanylverbindungen **73a** und **73b** an (siehe Projektionen **73a'** und **73b'** in Abb. 34), läßt sich die 23S-Konfiguration für **73b** und 23R-Konfiguration für **73a** ermitteln^{78a-d}).

Abb. 34



2.5.1.3. Konfiguration von 73c und 73d an C-23

Ähnlich wie bei 73a und 73b wurde die axiale Stellung des Sulfanylsubstituenten an C-23 für 73c und 73d durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt (73c : $J_{22,22'} = 17.9$ Hz, $J_{22,23} = 4.0$ Hz, $J_{22',23} = 6.0$ Hz ; 73d : $J_{22,22'} = 17.9$ Hz, $J_{22,23} = 4.9$ Hz, $J_{22',23} = 6.0$ Hz). Da man die Enollactonbande im CD-Spektrum nicht eindeutig nachweisen konnte, wurde zur Klärung der Konfiguration am C-23 die Röntgenstrukturanalyse herangezogen. Abb. 35 zeigt die Röntgenstrukturanalyse des 23S-Isomeren 73d. Die axiale Stellung des Phenylsulfanylsubstituenten, die sich aus der Interpretation des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ergibt, läßt sich auch leicht aus der Kristallstruktur entnehmen. Die Torsionswinkel $\text{H}_\text{R}(22)-\text{C}(22)-\text{C}(23)-\text{H}(23)$ und $\text{H}_\text{S}(22)-\text{C}(22)-\text{C}(23)-\text{H}(23)$ betragen 51° beziehungsweise 72° . In Abb. 36 wird die Standardprojektion des X-Ray-Modells ausgehend von O über C des Lactonrings ($\text{C}=\text{O}$) gezeigt. Nach der α -axial-Haloketon-Regel sollte man für 73d einen positiven Enollacton-Cottoneffekt erwarten. Für 73d kann man so der CD-Bande bei $\lambda = 240$ nm die Enollactonabsorption zuordnen. Tab. 6 faßt die CD-Daten (λ_{max} , $\Delta\epsilon$) der Bufadienolide 73a-e zusammen.

Tabelle 6 CD-Daten der Bufadienolide 73a-e (CH_3CN -Lösung)

73e	329 (-0.07), 297 (+1.25), 238 (+0.88)
73a	297 (-0.96), 263 (-7.66), 235 (+4.07)
73b	264 (+9.34), 234 (-5.30)
73c	310 (+0.20), 286 (+3.04), 252 (+1.70), 240 (-2.28), 228 (+0.79), 220 (-0.37), 211 (+1.35)
73d	310 (+0.23), 284 (-1.58), 252 (-1.69), 241 (+1.77), 228 (-1.57), 211 (-2.40)

Abb. 35

Röntgenstruktur von 73 d

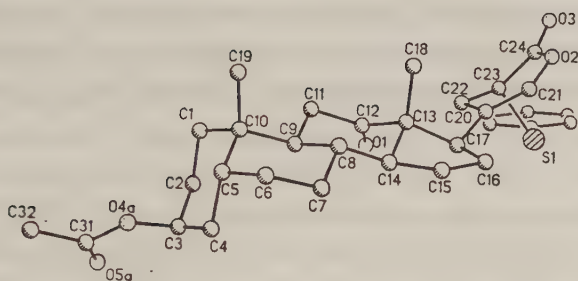
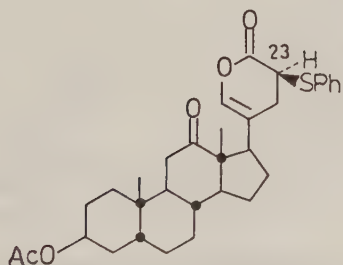
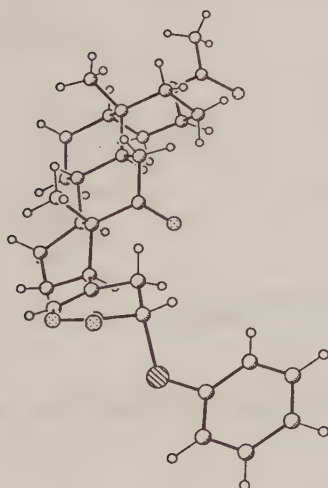


Abb. 36

Oktantenprojektion von 73 d



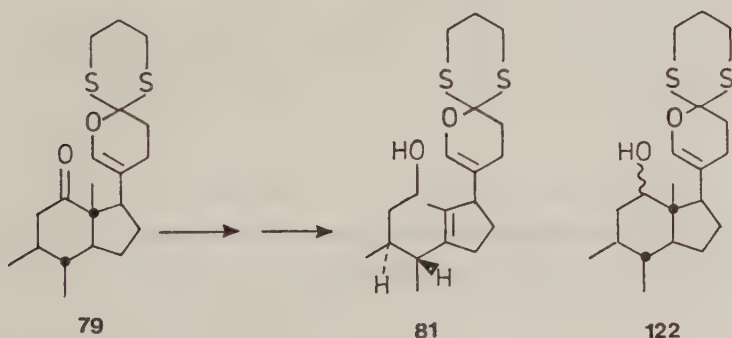
73d

geringen Einfluß auf die photochemische Umlagerung ausüben, da cyclische Mercaptale im Bereich von $\lambda = 235\text{--}245\text{ nm}$ ($\epsilon = 250\text{--}850$) eine relativ schwache Absorptionsbande besitzen⁷⁹⁾. Das UV-Spektrum von **79** zeigt deshalb im Vergleich zur ungeschützten δ -Lactonverbindung **73e** eine stärker ausgeprägte $n \rightarrow \pi^*$ -Bande der 12-Ketofunktion.

Die Photolyseexperimente bei **79** liefen dabei alle nach dem gleichen Schema ab: Die Reaktionslösung wurde zunächst 20 min. mit Argon durchperlt und anschließend 2 bis 9 h photolysiert, wobei die Photolysedauer durch den geringen Reaktionsumsatz bedingt war. Eine längere Reaktionszeit ($>24\text{ h}$) führte zu einem komplexen Reaktionsgemisch. Da die Abtrennung des labilen Secoaldehyds **80** im Photolysegemisch sehr aufwendig erschien, wurde **80** direkt durch chemoselektive Reduktion in den Alkohol **81** überführt. Als Reduktionsmittel verwandte man Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid (LTBA)⁹⁷⁾. LTBA wurde bereits mit Erfolg bei der Bufalinsynthese eingesetzt^{31, 47)}.

Bei der "in-situ-Reduktion" (siehe Abb. 41) isolierte man neben dem Edukt **79** und dem Secoalkohol **81** auch die 12-Hydroxyverbindung **122**.

Abb. 38

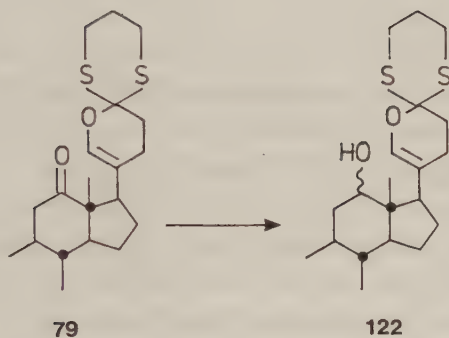


Beim Versuch, den Secoaldehyd **80** selbst zu isolieren, wurde nur 5 h bestrahlt, um eine Weiterreaktion, wie von *Habermehl und Hamann* beschrieben²⁵⁾, zu vermeiden. Man erhielt ein Gemisch von Secoaldehyd **81** und Orthoester **79** im Verhältnis von 1: 10, die Ausbeute an **80** betrug 5%. Eine Oxetanbildung konnte bei allen Photolyseversuchen nicht beobachtet werden. Das Verhältnis des Alkohols **122** zur Secoverbindung **81** war überraschend, da frühere Untersuchungen am Bufadienolidgerüst den Schluß zuließen, daß die 12-Ketogruppierung wesentlich langsamer in die Hydroxyverbindung **122** überführt wird. Photolyseversuche, die bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, zeigten, daß der C-12-Alkohol **122** gegenüber dem Secoalkohol **81** überwog. Bei tieferen Reaktionstemperaturen isolierte man dagegen den Alkohol **122** nur in geringen Mengen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7

Temp. [°C]	Rkt.zeit [h]	Ausbeuten		
		79	81	122
25	2	-	14	40
0	7	18	36	8
-10	9	24	43	4
-15	7	27	41	4

Zur Identifizierung des Alkohols **122** wurde eine Vergleichsprobe durch Reduktion von **79** hergestellt (siehe Abb. 39).



2.6. Überlegungen zum weiteren Synthesekonzept

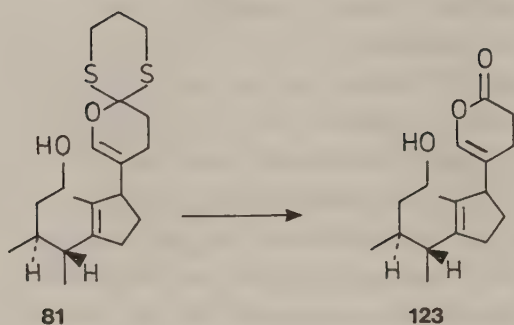
Auf der Stufe des Secoalkohols **81** standen zwei Wege offen, um zum Dihydrobufalin (**82**) zu gelangen.

- 1) Die Spaltung des Dithianringes und anschließende Cyclisierung des Secoalkohols **123** nach bekanntem Modus.
- 2) Der Ringschluß des Secoalkohols **81** und nachfolgende Hydrolyse der Thioacetalverbindung **125**.

Die Umsetzung des Secoalkohols **81** mit wässriger Quecksilberchloridlösung nach der Methode von Corey^{81c)} führte zum Enollacton **123** (Abb. 40).

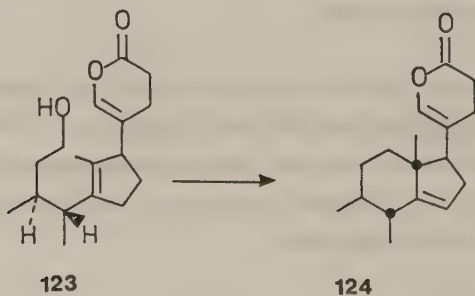
Das ¹H-NMR-Spektrum von **123** stimmte mit von Hoppe⁷⁴⁾ beschriebenen Daten überein, der **123** durch Photolyse der unsubstituierten δ -Lactonverbindung **73e** hergestellt hatte.

Abb. 40



Auf diesem Wege konnte die Struktur des Secoalkohols **81** und damit die des Hetero-Diels-Alder-Addukts **79** noch einmal unabhängig bestätigt werden. Anschließend wurde versucht, **123** unter Einführung der 14 β -Hydroxyfunktion zu cyclisieren. Die Reaktionsbedingungen wurden der analogen Cardenolid- und Bufalinsynthese entnommen. Mesylierung von **123** und Solvolyse mit 0.2 M Oxalsäure in einem Wasser/Aceton- Gemisch lieferte aber statt des erwarteten 14 β -Hydroxysteroids das Δ^{14} -Olefin **124**. Im IR-Spektrum von **124** war keine OH-Bande zu erkennen. Das 21-H-Proton ist durch den fehlenden Einfluß der Hydroxylgruppe um 0.5 ppm verglichen mit Dihydrobufalin (**82**) zu höherem Feld verschoben.

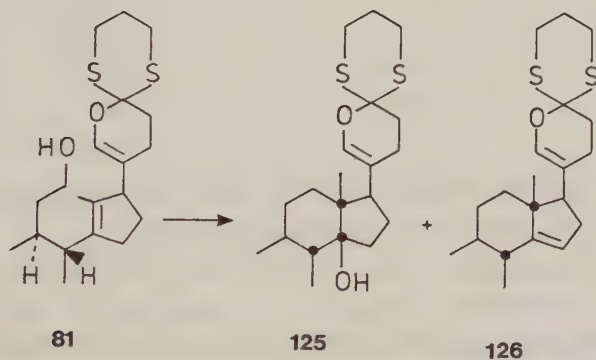
Abb. 41



2.6.1. Cyclisierung des Secoalkohols 81 auf der Stufe des geschützten Enollactons

Nachdem sich der Reaktionsweg von 81 → 82 über den Secoalkohol 123 mit dem Dihydro- α -pyronring als uneffizient erwiesen hatte, wurde versucht, die Secoverbindung 81 direkt in das 14 β -Hydroxysteroid 125 zu überführen. Nach den üblichen Cyclisierungsbedingungen konnte man auf diese Weise in 49% Ausbeute den Orthoester 125 erhalten. Daneben isolierte man in 22% Ausbeute noch ein weiteres Ringschlußprodukt, dem man aufgrund der fehlenden OH-Bande im IR-Spektrum und der Signallage des 15-H-Protons im ^1H -NMR-Spektrum ($\delta=5.20$) die Struktur 126 zuordnete.

Abb. 42

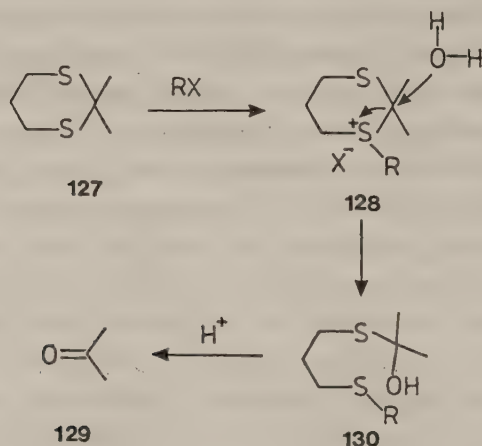


2.7. Hydrolyse der Orthoester 79 und 125

Zur Spaltung von 1,3-Dithioacetalen der Partialstruktur 127 stehen eine Rei-

he von Methoden zur Verfügung⁸¹⁾. Gemeinsam ist allen, daß hierbei das Acetal 127 zunächst mit einer Lewissäure bzw. einem Elektrophil, unter Bildung von 128 reagiert. Der anschließende nucleophile Schritt (Eintritt der OH-Gruppe) liefert die Carbonylverbindung 129⁸⁰⁾.

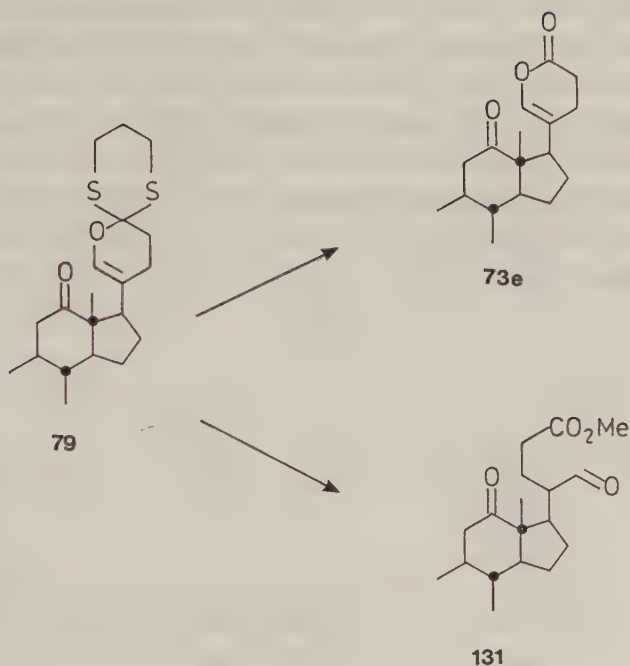
Abb. 43



Um einen Überblick über die Effektivität der einzelnen Hydrolyseverfahren zu erhalten, wurde 79 als Dithiananaloges gewählt.

Überraschenderweise stellte sich dabei heraus, daß man bei Verwendung von Methylodid/Natriumcarbonat* in Aceton/Wasser⁸²⁾ bzw. Quecksilberchlorid/Quecksilber(II)-oxid in Methanol/Wasser den δ -Oxoester 131 erhielt. Dagegen ließ sich unter Einsatz von Quecksilberchlorid/Bortrifluorid-Etherat in Tetrahydrofuran/Wasser⁸²⁾, Kupfer(II)-chlorid/Kupfer(I)-oxid in Aceton⁸³⁾ bzw. 1,3-Dilod-5,5-dimethylhydantoin in Tetrahydrofuran/Wasser⁸⁴⁾ das 12-Oxobufenolid 73e isolieren (vgl. Abb. 44).

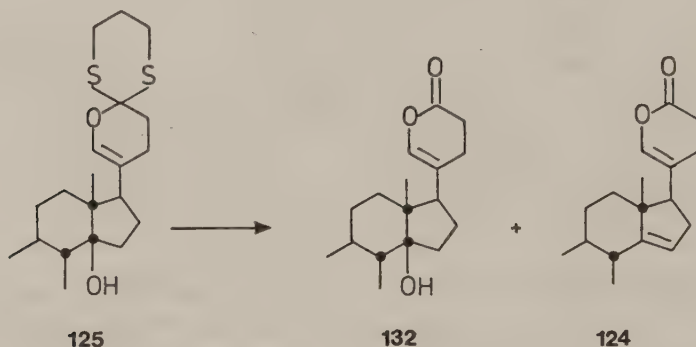
* Die Bildung von 131 nach der Methode von Kametani *et al.* konnte nur durch die Bildung von Methanol während der Reaktion erklärt werden⁸²⁾.



Der Vollständigkeit halber muß in diesem Zusammenhang auf zwei interessante, in den letzten Jahren entwickelte Verfahren der Dithioacetalspaltung mit Quecksilberperchlorat⁸⁶⁾ und Thalliumnitrat⁸⁵⁾ hingewiesen werden. Beide Verfahren fielen jedoch einerseits wegen der offensichtlichen Toxizität, andererseits aufgrund der gefährlichen Handhabung des eingesetzten Reagenzes aus dem Rahmen und kamen für den experimentellen Gebrauch nicht in Frage.

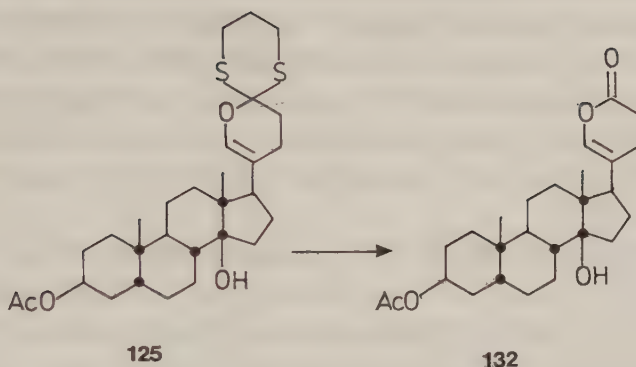
Nachdem die diskutierten Verfahren auf ihre praktische Eignung zur Hydrolyse getestet worden waren, wurde die Quecksilberchlorid- und die $\text{CuCl}_2/\text{Cu}_2\text{O}$ -Methode nach *Hatanaka*⁸³⁾ gewählt, **125** in Dihydrobufalin-3-acetat (**132**) zu überführen. Quecksilberchlorid-katalysiert entstand Dihydrobufalin-3-acetat (**132**) jedoch nur zusammen mit der entsprechenden Δ^{14} -Olefin **124** als untrennbares 3.3:1-Gemisch*. Alle Versuche, dieses Gemisch chromatographisch zu trennen, scheiterten. Identifiziert wurde **124** durch Vergleich der ^1H -NMR-Spektren mit der aus der Cyclisierung von **123** erhaltenen Probe.

Abb. 45



Erfolgreich war dagegen die Verwendung des $\text{Cu}_2\text{O}/\text{CuCl}_2$ -Katalysators. **125** wurde damit in 45% in das gewünschte δ -Lacton **132** überführt, siehe Abb. 46.

* ^1H -NMR-spektroskopisch durch Verhältnis der 21-H-Signale bestimmt.



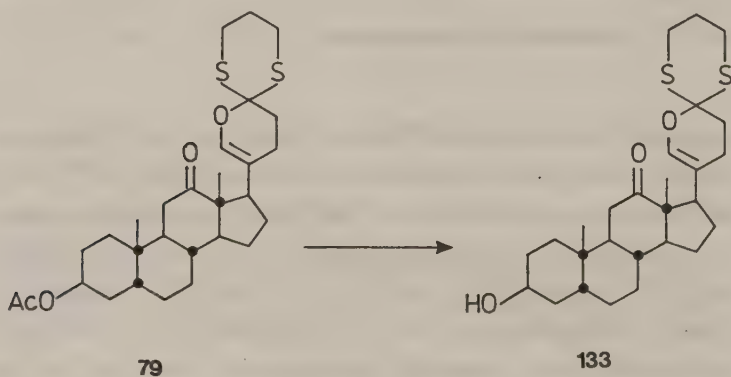
2.8. Verseifung der 3 β -Acetatgruppe

Den letzten Reaktionsschritt der Synthese bildet nach Abb. 12 die Esterhydrolyse von **132**. Nach Untersuchungen von *Sondheimer* und *Wife*⁸⁸⁾ läßt sich die Verseifung von Bufalin-3 β -acetat (**132**) unter saurer Katalyse in Methanol durchführen. Die Deacetylierung gelang jedoch unter diesen Bedingungen nicht. Man erhielt eine polare, nach DC einheitliche Verbindung, in deren ¹H-NMR-Spektrum das Fehlen des 22-H-Signals, dagegen aber ein zu einer Methoxygruppe gehörendes Signal beobachtet wurde. Da die saure Katalyse offensichtlich nicht zum erwünschten Zielmolekül führte, wurde diesem Weg keine weitere Beachtung geschenkt.

Eine weitere Möglichkeit bietet die alkalische Hydrolyse. Sie besitzt den Vorteil, daß sie infolge der größeren Nucleophilie und des geringeren Raumbedarfs des Hydroxylions gegenüber Wasser rascher verläuft. Die Base muß man jedoch in äquimolaren Mengen einsetzen, während für die Säure katalytische Mengen ausreichen⁸⁹⁾. Für die basische Deacetalisierung wurde die Modellverbindung **79** gewählt. Man erhielt nach einer Reaktionszeit von 14 Tagen in Gegenwart einer methanolischen Natriummethanolatlösung den Alkohol **133**⁹⁰⁾.

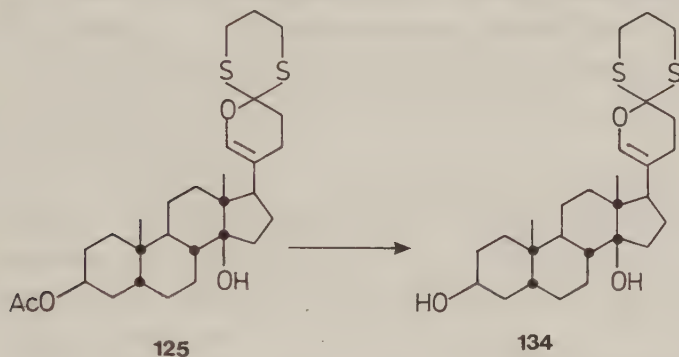
Andere Methoden zur Spaltung von Acetylgruppen stammen von *Takabe et al.*⁹¹⁾ bzw. von *Corey et al.*⁹²⁾. Als Spaltungsreagenz verwendeten die Autoren eine methanolische Kaliumhydroxidlösung bzw. Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran/Methanol. Mit beiden Methoden konnte der Alkohol **133** in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden. Ein Beweis für das Vorliegen von **133** lieferte die chemische Verschiebung des 3 α -H-Atoms (δ = 4.10), was für eine geminale OH-Gruppe spricht.

Abb. 47



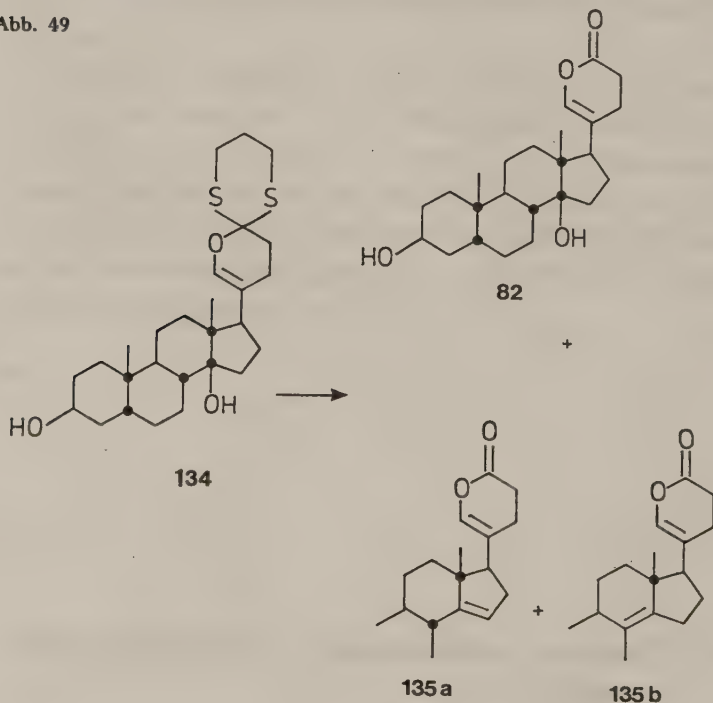
Aufgrund der Säuren- und Basenlabilität des ungeschützten Lactonringes in **132** wurde die Verseifung an der geschützten Dihydro- α -pyronverbindung **125** vorgenommen. Aus **125** konnte so mit der milden Corey-Variante **134** in 90 proz. Ausbeute hergestellt werden.

Abb. 48



gleichen Methode verfahren. Nach einer Reaktionszeit von 1 h konnte Dihydrobufalin (82) in einer Ausbeute von 52% erhalten werden. Daneben wurde chromatographisch ein Gemisch zweier unpolarer Produkte beobachtet, dessen Bildung auf die Eliminierung der tertiären Hydroxylgruppe zurückzuführen ist. Das Verhältnis der Isomeren 135 a,b aus dem ^1H -NMR-Spektrum wurde anhand der beiden CH_3 -19 Signale bestimmt und betrug 2 : 1.

Abb. 49



3. Pharmakologischer Teil

Als pharmakonspezifische Größe für herzaktive Steroide dient der sogenannte KD-Wert, der auf zweierlei Weise bestimmt werden kann^{14, 93)}. Zur Be-

stimmung des KD-Wertes in einem Fall wird wie folgt vorgegangen¹⁴⁾:

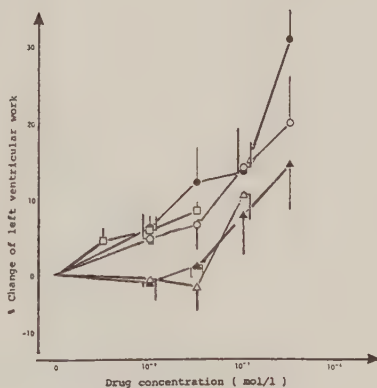
Ein an Rezeptor angereichertes Präparat wird mit einem radioaktiv markierten Liganden mit bekanntem KD-Wert versetzt. Anschließend wird mit dem zu untersuchenden Steroid in steigender Konzentration kompetiert. Dabei tritt das vorhandene Molekül nun zusätzlich in Konkurrenz mit dem radioaktiv markierten Liganden und kann diesen - in Abhängigkeit von der Bindungsspezifität - aus dem Substrat-Rezeptor-Komplex verdrängen. Der KD-Wert wird abgeleitet aus der Konzentration des zur Competition eingesetzten Steroids, bei dem noch 50% des markierten Substrat-Rezeptor-Komplex Liganden vorhanden sind.

Als weitere Möglichkeit der KD-Wert-Bestimmung gilt die Methode der Kontraktionskraftmessung (inotroper Effekt). Die 50%ige Kontraktionskraft innerhalb der aufgestellten Dosis-Wirkungskurve gibt danach den KD-Wert an. In einer in Japan veröffentlichten Studie über herzaktive Steroide mit einer minimal wirksamen Dosis im Bereich zwischen 10^{-7} und 10^{-8} M besteht folgender Zusammenhang zwischen Konzentration und Kontraktionskraft⁹³⁾. Daraus ergeben sich die aufgeführten KD-Werte.

Abb. 50

- ● - : Cinobufagin (3×10^{-7} M)*
- ○ - : Gamabufotalin (3×10^{-7} M)
- ▲ - : Cinobufatolin (3×10^{-7} M)
- △ - : Bufotalin (1×10^{-7} M)
- □ - : Bufalin (3×10^{-8} M)

* KD-Werte



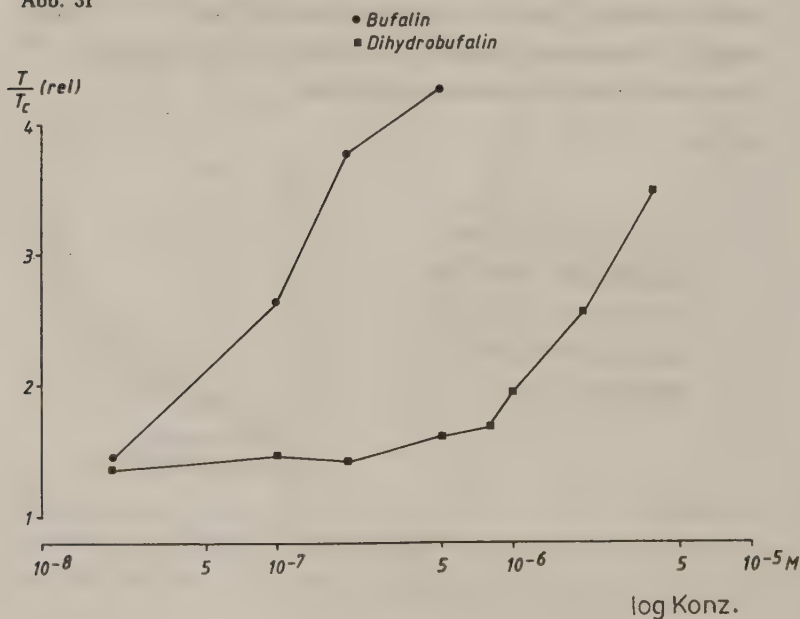
Als Maß für die pharmakologische Wirksamkeit von Dihydrobufalin (82) wurde der Meerschweinchenpapillarmuskel als Präparat gewählt, um die Kontraktionskraft bei Applikation zu ermitteln.

Die Versuche wurden an der Ruhr-Universität Bochum in der Arbeitsgruppe "Muskelphysiologie" unter der Leitung von Herrn Prof. Glitsch durchgeführt. Im einzelnen wurden die Versuche von Herrn Dipl. Biologe S. Mechmann und Frau C. Zylka betreut⁹⁴⁾. Die Ergebnisse werden, soweit bereits ausgewertet, mit ihrer Zustimmung zusammenfassend vorgestellt⁹⁴⁾:

Als Bezugsgröße dieser Versuchsreihen diene Bufalin (2), von der die herzstimulierende Wirkung bekannt ist (vgl. Abb. 51).

Es wurde die Wirkung verschiedener DHB- und Bufalinkonzentrationen auf die Kontraktionshöhe getestet (Konzentrationsbereich von 10^{-8} bis 10^{-5} M, Tyrrode-Lösung mit 2 mM K^+ und 2 mM Ca^{2+}).

Abb. 51



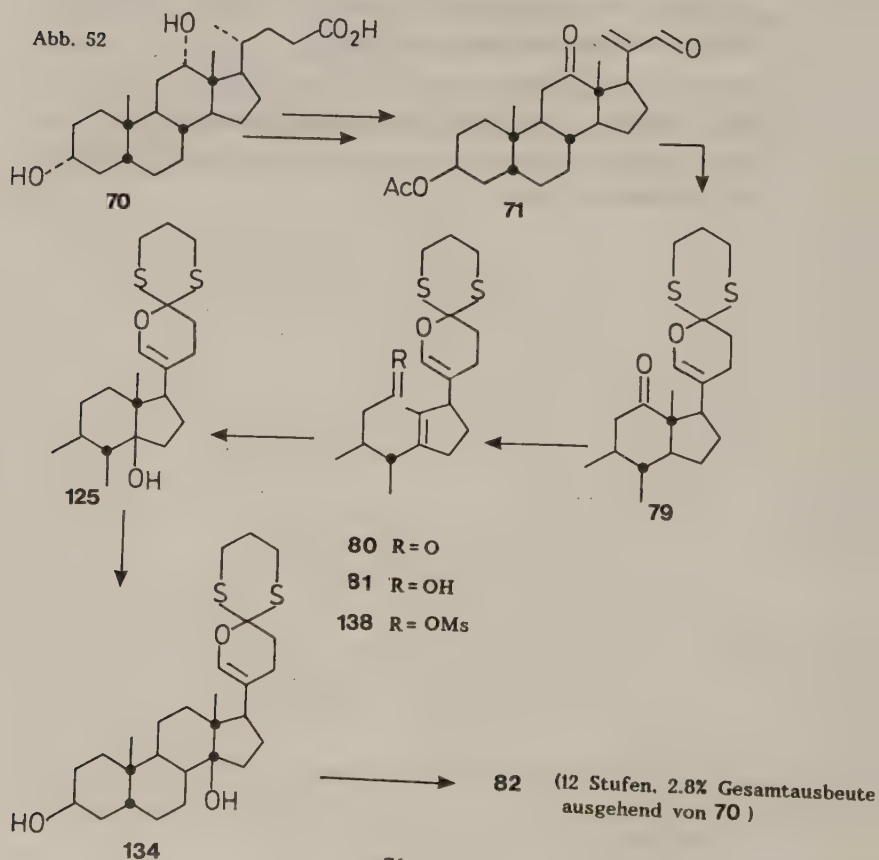
Aus den durchgeführten Versuchen kann man folgende Beobachtungen gewinnen :

1. Der Nachweis der positiv inotropen Wirkung des partialsynthetisch gewonnenen Dihydrobufalins (82).
2. Man erkennt in Abb. 54 anhand einer aufgestellten Dosis-Wirkungskurve, eine um den Faktor 21 geringere Wirksamkeit von DHB (82) gegenüber Bufalin (2) bei gleicher Pharmakon-Dosierung. Die gleiche Tendenz, nämlich eine größere Wirksamkeit der ungesättigten gegenüber der gesättigten Lactonringverbindung läßt sich nach *Reiter*^{95a)} und *Vick*^{95b)} auch für den Cardenolidbereich nachweisen.
3. Versuche, die Kontraktionskraft bei maximaler Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase zu bestimmen, um in den Sättigungsbereich der Dosis-Wirkungskurve zu gelangen, scheiterten an der geringen Wasserlöslichkeit von DHB (82) und 2.

III Zusammenfassung

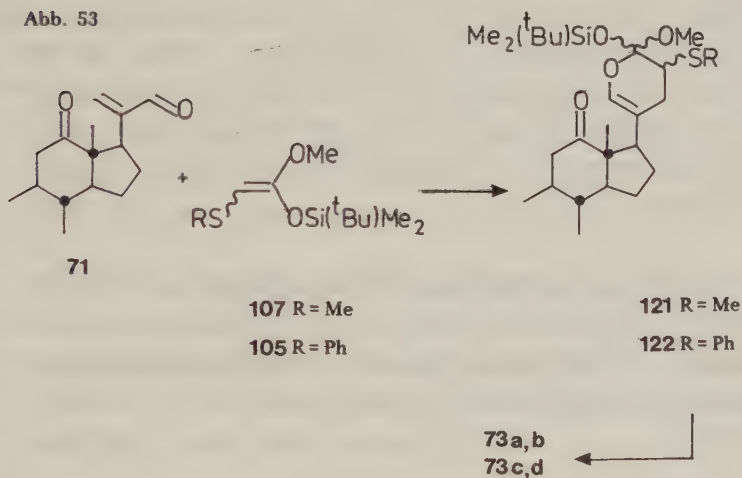
In der vorliegenden Arbeit wurde

- 1) eine Partialsynthese von Dihydrobufalin (**82**) entwickelt. In biologischen Testsystemen erwies sich **82** als aktiv. Die Dosis-Wirkungskurve ist angegeben.
- 2) eine Zwei-Schritt-Reaktion zu den bekannten Bufalinvorläufern **73 a-d** vorgestellt.



Der Ausgangspunkt der Synthese war Desoxycholsäure (**70**), welche in fünf Schritten zum Enal **71** umgewandelt wurde. Die Dihydro- α -pyronseitenkette ließ sich in geschützter Form (vgl. **79**) durch eine [4+2]-Cycloaddition aufbauen. Die Photolyse von **79** führte zum Secoalkohol **81**. Die 14 β -Hydroxygruppe wurde ausgehend von **81** eingeführt; Hydrolyse der Ortho-esterfunktion und der Acetatgruppe in 3 β -Position schlossen den zwölfstufigen Syntheseweg ab.

Durch ein Eu(fod)_3 -katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion wurden die Enollactone **73 a - d** über die Cycloaddukte **121** und **122** hergestellt.



73 a, b sind bereits früher in Bufalin umgewandelt worden.

1. Verwendete Geräte, Materialien und Methoden

Zur Bestimmung der **Schmelzpunkte** wurde ein Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert) verwendet. Die Werte sind korrigiert.

Die **NMR-Spektren** wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: T-60 (Fa. Varian, 60 MHz, ^1H -NMR), WP-80 (Fa. Bruker, 80 MHz, ^1H -NMR), AM-400 (Fa. Bruker, 400 MHz, ^1H -NMR, 100.6 MHz und ^{13}C -NMR). Als interner Standard diente TMS oder undeutertes Restlösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm), bezogen auf TMS, angegeben. Das Lösungsmittel wird jeweils angeführt. Die Interpretation der Spektren erfolgte in der Regel nach 1. Ordnung. Die Zuordnung der CH_3 -18 und CH_3 -19 basiert auf dem Vergleich mit den Zürcher-Regeln¹⁰¹⁾ berechneten Werten.

Die Aufnahme der **IR-Spektren** erfolgte mit IR-Gitterspektrometern (Fa. Perkin-Elmer, Modelle 257 und 1310). Das Lösungsmittel wird jeweils angegeben. Die Konzentration betrug 10-15 mg/0.6 ml Lösungsmittel. Vermessen wurden die Lösungen in Ultrasilküvetten (d = 2.00 cm) der Fa. Hellma.

Die **Massenspektren** wurden mit den Geräten MAT-CH-5 und MAT-731 (Fa. Varian) aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV.

Für die analytische **Dünnschichtchromatographie** (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Fa. Merck,

Typ-60-F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm und Fa. Macherey-Nagel, Typ Alu-gram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Molybdatophosphorsäure-Cer-(IV)-sulfat-Sprühareagenz (25 g Molybdatophosphorsäure und 10 g Cer-(IV)-sulfat in 940 ml Wasser und 60 ml konz. Schwefelsäure)⁹⁹ und, soweit möglich, mit einem UV-Betrachter ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Die präparative Säulenchromatographie unter geringem Druck (NDSC) wurde mit selbstgefüllten Säulen der handelsüblichen Größen A (etwa 9 g Kieselgel), B (etwa 60 g Kieselgel) und C (etwa 240 g Kieselgel) durchgeführt. Es wurde Kieselgel der Korngröße 35-70 μm (Fa. Amicon) verwendet. Die Substanzen wurden, falls möglich, im Laufmittel gelöst, sonst entweder auf die 5-10-fache Menge Kieselgel aufgezogen oder in Dichlormethan gelöst auf eine Vorsäule (3-50 g Kieselgel 63-100 μm) gegeben und mit einer Niederdruckpumpe (Fa. Duramat) bei 50-200 kPa eluiert. Für einfache Trennungen wurde Kieselgel der Korngröße 63-100 μm (Fa. ICN Biomedicals) verwendet. Das Elutionsmittel ist jeweils angegeben.

Für die **analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)** stand ein System, bestehend aus folgenden Einheiten, zur Verfügung :
Pumpensystem Modell 6000 (Fa. Waters Associates Inc.), UV-Detektor LC-3 (Fa. Pye Unicam). Für die analytische HPLC wurde Kieselgel Lichrosorb SI 100, 5 μm (Fa. Merck) verwendet.

Für die **Gaschromatographie (GC)** wurden die Geräte Perkin Elmer F 20 und Siemens Sichromat 3 verwendet.

Die **Elementaranalysen** wurden bei der Fa. Dornis und Kolbe in Mül-

heim/ Ruhr und im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz in Kronach angefertigt.

Die **Röntgenstrukturanalyse** wurde am Institut für Anorganische Chemie der Universität-GH Essen vorgenommen.

Die **Druckapparatur**¹⁰³⁾ besteht im wesentlichen aus folgenden Komponenten :

- 1) dem Autoklaven, einem zylindrischen Stahlgefäß (Nimonic 90) mit einem inneren Probenraum von 15 ml bzw. 14 ml ($l=13,3$ cm, $r = 0.6$ cm, bzw. $l= 12.4$ cm, $r= 0.6$ cm, polierte Flächen),
- 2) der Handspindelpresse (Fa. Nova Swiss), $7 \cdot 10^5$ kPa-Hochdruckpumpe mit einem Hubvolumen von 2.5 cm^3 ,
- 3) der Druckmessung durch eine elektronische Druckmesseinheit mit Digital-anzeige ($0 - 9.9 \cdot 10^5$ kPa, Fa. Nova Swiss, Sensotec A5 UH),
- 4) der Temperaturmessung durch ein Fe/Co-Thermopaar (Fa. Nova Swiss),
- 5) dem Probengefäß, einem beidseitig abgeschmolzenen Teflonschrumpfschlauch.

Für die Durchführung des Druckversuches wird das Probengefäß blasenfrei gefüllt, der Autoklavenraum wird über den C-Ring-Verschluß fest verschlossen und an das Hochdrucksystem angeschlossen. Über die Spindelpresse wird langsam das Druckmedium verdichtet (langsames Drehen, $1 \cdot 10^5$ kPa/5 min., so daß die Temperaturerhöhung im Autoklavenraum unter $\Delta T = +1^\circ\text{C}$ liegt). Das Ventil zur Spindelpresse wird abgesperrt und diese zur Schonung ihrer Packung entlastet. Nach Beendigung des Druckvorganges wird der Autoklav abgekühlt und langsam entspannt.

Die **CD-Messungen** wurden mit dem Jobin-Yvon-ISA Dichrograph Mark III, online verbunden mit einem PDP-8/e-Rechner, durchgeführt.

Die **UV-Spektren** wurden am Varian Cary 17 und am PU 8740 UV/VIS Scanning Spektrophotometer der Firma Philips vorgenommen. Die Küvetten stammten von der Firma Hellma.

*Diese Versuche wurden von Dipl.-Chem. U. Artschwager-Perl durchgeführt.

Die **Belichtungen** wurden mit einer Pyrex Photolyseapparatur durchgeführt. Als Photolyselampe wurde die Lampe 125 W HPK Philips Typ 57 203 B/00 verwendet. Bei den Photolyseexperimenten wurde folgendes Standardverfahren angewendet :

Die Reaktionslösung wurde zunächst 20 min. mit Argon durchperlt und anschließend (unter Argon) durch einen gekühlten Pyrex-Tauschschacht* mit einem HPK-125 Quecksilber-Hochdruckbrenner (Fa. Philips) bestrahlt.

Für die unter **Feuchtigkeitsausschluß** durchgeführten Versuche wurden trockene Lösungsmittel nach folgenden Verfahren bereitet : Aceton, Acetonitril, Dichlormethan, Trichlormethan und Triethylamin wurden über Calciumhydrid mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann destilliert. Diethylether (im folgenden als Ether bezeichnet) und Tetrahydrofuran (THF) wurden auf die gleiche Weise mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Methanol wurde über Magnesiumspänen erhitzt. Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor mehrere Stunden bei 120°C ausgeheizt und anschließend unter wechselweisem Argonüberdruck und Vakuum abgekühlt wurden. Die Eingabe der Substanzen und Reagenzien erfolgte mit der Septentechnik. Während der Reaktion wurde ein stetiger Argonüberdruck aufrechterhalten.

Für kleine Ansätze wurden Injektionsgefäße (Fa. WGA) der handelsüblichen Größen 1, 2, 5 und 10 ml verwendet. Die Gefäße wurden durch Aluminiumkappen mit teflonkaschierter Scheibe verschlossen. Die Vorbehandlung der Gefäße und die Durchführung der Reaktionen erfolgte wie oben beschrieben.

*Der Pyrextauschschacht wurde mit einem Kryostaten abgekühlt; die entsprechenden Temperaturen sind im Experimentellen-Teil (Kap. 1.4.) angegeben.

Alle Eindampfoperationen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 40°C im Wasserstrahlvakuum mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und anschließendem Entfernen des Restlösungsmittels im Ölpumpenvakuum ausgeführt.

Lösungen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) wurden nach der Vorschrift von Seebach und Enders hergestellt¹⁰⁰⁾.

Folgende Substanzen wurden vom Chemikalienhandel bezogen (Fa. Merck, Riedel de Häen, Janssen, Aldrich, Fluka und Sigma) :

Bufalin, 1,3-Dithian, Trimethylchlorsilan, Acetaldehyd, Paraformaldehyd, 5,5-Dimethylhydantoin, Iodmonochlorid, Desoxycholsäure und n-Butyllithium.

- zu II. 2.2. und II. 2.3. -

2. Experimente

3 β -Acetoxy-12-oxo-23,24-dinor-5 β -chol-20-en-22-al (71)

Das Enal **71** wurde ausgehend von **86** bzw. **87** nach Oxidation mit Dimethylsulfoxid / Oxalylchlorid hergestellt³⁶⁾.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literaturangabe überein^{22b)}.

2-(Trimethylsilyl)-1,3-dithian (**89**)

Man erhielt **89** nach dem Verfahren von *D. Seebach*³⁹⁾ (Kp. 77-80°C / $2.7 \cdot 10^{-3}$ Pa).

Das ¹H-NMR-Spektrum stimmt mit der zitierten Literaturstelle³⁹⁾ überein.

2-Methylen-1,3-dithian (**91**)

91 wurde nach der Methode von *D. Seebach*³⁹⁾ dargestellt (Kp. 101-102 °C, $2.7 \cdot 10^{-3}$ Pa).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten³⁹⁾ überein.

- zu II. 2.3. und II. 2.4. -

2-Ethyliden-1,3-dithian (93)

93 wurde durch Umsetzung von 89 mit Acetaldehyd nach *D. Seebach* ³⁹⁾ erhalten (Kp. 40°C/13.3 Pa).

3 β -Acetoxy-21,24-epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-5 β -chol-20-en-12-on (79)

a) Katalyse mit wasserfreiem Zinkchlorid

In einem Injektionsgefäß gab man zu 10 mg entwässertem Zinkchlorid * nacheinander unter einer Argonatmosphäre 150 mg (0.389 mmol) des Enals 71, welches zuvor 5 h im Ölpumpenvakuum getrocknet worden war, ferner 250 μ l wasserfreies Acetonitril und eine Lösung von 180 mg (1.360 mmol) des Dithioketenacetals 91 in 1.5 ml Acetonitril. Anschließend wurde 2 h unter Argon auf 60 C erwärmt; während dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch milchig-trüb. Am Ende wurde mit 200 μ l Triethylamin gequencht. Nach Zugabe von 10.0 ml Dichlormethan wurden die organischen Phasen dreimal mit je 10.0 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohgemisch wurde durch NDSC (B-Säule, Petrolether/Aceton 15:1) gereinigt. Es wurden 38.8 mg (26%) 71 und 140.1 mg (70%) 79 erhalten.

*Das Zinkchlorid wurde in einem Vakuum-Heizofen unter Ölpumpenvakuum mehrmals bis zur Schmelze erhitzt und unter Argon abgekühlt.

b) Hochdruckexperiment

70.0 mg (0.182 mmol) **78** und eine Lösung von 31.4 mg (0.236 mmol) **91** in 1.5 ml Acetonitril wurden in einem verschlossenen Teflonschlauch unter Argonatmosphäre 30 min. einem Druck von $6.2 \cdot 10^5$ KPa bei einer Temperatur von 25°C ausgesetzt. Nach Zugabe von 5 ml Dichlormethan wurde die organische Phase zweimal mit jeweils 5 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, und man erhielt nach dem unter a) bereits beschriebenen Trennverfahren 38.4 mg (41%) **79**, 33.0 mg (46%) **71** wurden zurückgewonnen.

c) unkatalysierte Reaktion

Zu einer Lösung von 148.1 mg (0.385 mmol) **71** in 1 ml abs. Acetonitril wurde eine Lösung von 202.6 mg (1.530 mmol) **91** in 750 µl abs. Acetonitril gespritzt. Nach einer Reaktionszeit von 4.5 h bei Raumtemperatur wurde das Gemisch wie unter a) aufgearbeitet und, wie dort angegeben, säulenchromatographisch getrennt. Man erhielt 79.4 mg (40%) **79** und 47.2 mg (30%) **71**.

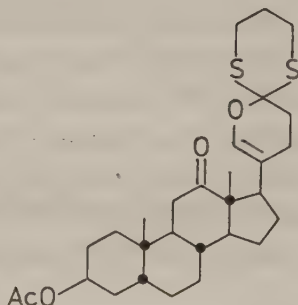
d) (D₂₇)-Eu(fod)₃-Katalyse

150.0 mg (0.389 mmol) Enal **71** und 26.0 mg (19.5 µmol) (D₂₇)-Eu(fod)₃ wurden in 500 µl wasserfreiem Chloroform gelöst. Man spritzte dazu eine Lösung von 202.0 mg (1.530 mmol) des frisch hergestellten Dithioketenace-

- zu II. 2.4. -

tals **91** in 250 μ l Chloroform zu. Man ließ das Reaktionsgemisch 18 h bei Raumtemperatur rühren. Das Rohgemisch lieferte nach NDSC-Trennung (siehe a)) 192.0 mg (96%) **79**.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.91$
 (s, CH_3 -19), 1.02 (s, CH_3 -18),
 2.05 (s, $3\beta\text{-OAc}$), 2.07-3.60
 (m, 9 H, vermutl. 2 CH_2S ,
 $17\alpha\text{-H}$ und 4 H), 5.05 (m,
 $W_{1/2} = 7$ Hz, $3\alpha\text{-H}$), 6.20
 (m, $W_{1/2} = 3.5$ Hz, 21-H) .



IR : CHCl_3 ; 1725 (Ester), 1700 (C=O), 1655 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (% rel. Int.) = 518 (2, M^+), 358 (8), 133 (100), 132 (74).

UV :	CH_3CN ;	λ_{max} (nm)	ϵ
		218	8184
		292	122

CD :	CH_3CN ;	λ_{max} (nm)	$\Delta\epsilon$
		291.0	+ 1.34
		250.0	+ 1.03
		219.4	+ 8.67
		196.8	- 1.26

- zu II. 2.4. -

Schmp. : 205-206°C (aus Dichlormethan/Petrolether) .

$C_{29}H_{42}O_4S_2$ (518.77)

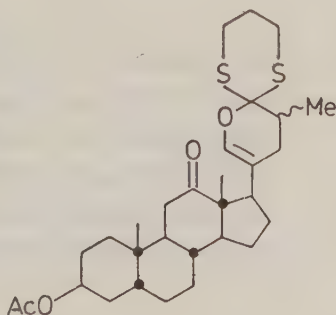
Gef. C 67.10 H 8.13

Ber. C 67.14 H 8.16

(23 E)-3 β -Acetoxy-21,24-epoxy-23-methyl-24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-5 β -chol-20-en-12-on (103)

Zu einer Lösung von 150.0 mg (0.389 mmol) Enal **71** und 22.0 mg (0.019 mmol) (D₂₇)-Eu(fod)₃ in 500 μ l abs. Trichlormethan setzte man bei Raumtemperatur eine Lösung von 175.0 mg (1.194 mmol) **93** in 250 μ l Trichlormethan zu. Nach 2.5 Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch durch NDSC (B-Säule, Petrolether/Aceton 10:1) aufgetrennt. Man erhielt 121.4 mg (61%) **103** und 21.0 mg (14%) **71** .

¹H-NMR : 400 MHz, CDCl₃; δ = 0.91, 092
(s, CH₃-19), 1.02 (s, CH₃-18),
1.12 (d, CH₃-23)², 1.13 (d, CH₃-23)¹
2.02 (s, 3 β -OAc), 2.42-2.53 (1H),
2.60-2.75 (1H), 2.75-2.82 (1H),
3.12-3.23 (1H), 3.33-3.47 (1H),



- zu II. 2.4. und II. 2.5.2. -

5.03 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 3 α -H),

6.18 (m, $W_{1/2} = 3.6$ Hz, 21-H) .

IR : CDCl_3 ; 1723 (Ester), 1701 (C=O), 1655 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (%) = 532 (2, M), 358 (17), 146 (100).

Schmp.: 138 - 140 C (aus Petrolether/Dichlormethan) .

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{S}_2$ (532.80)

Ber. 532.2681

Gef. 532.2673

Verhältnis der Stereoisomere ($3.4^2:1.0^1$) durch das Verhältnis der beiden CH_3 -23-Signale bestimmt.

3 β -Acetoxy-21,24-epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-12,13-seco-5 β -chola-13,20-dien-12-ol (81)

Eine Lösung von 450 mg (0.871 mmol) **79** in 200 ml abs. Dichlormethan wurde 9 h nach dem in Kap. IV.1. beschriebenen Verfahren bei -10°C bestrahlt. Während dieser Zeit spritzte man 10 ml (5.300 mmol) einer 1 M Lösung von Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in THF in 200- μl -Portionen regelmäßig nach jeweils 0.5 h zu. Der Photolyselösung wurde danach langsam 15 ml 20% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung zugesetzt; es entstand dabei ein

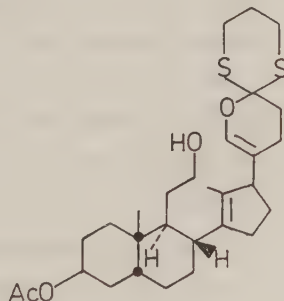
- zu II. 2.5.2. -

weißer, flockiger Niederschlag. Anschließend wurde mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase säuerte man mit 1 N Salzsäure (pH 5) an und extrahierte mit 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Den Rückstand trennte man durch NDSC (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 3:1) und erhielt 193.1 mg (43%) **81** (56% bezogen auf umgesetztes **79**), 108.5 mg (24%) **79** und 16.2 mg (4%) **122** .

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.98$
 (s, CH_3 -19), 2.02 (s, $3\beta\text{-OAc}$)
 2.05-3.55 (Multipl. Komplex,
 12 H, vermutl. 2 CH_2S , CH_2 -22
 17 α -H und 4 H), 5.08 (m,
 $\text{W}_{1/2} = 7$ Hz, 3 α -H), 6.10
 m, $\text{W}_{1/2} = 3$ Hz) .

IR : CDCl_3 : 3620 (OH), 1725 (Ester),
 1655 (C=C) .

MS : m/z (%) = 520 (1.3, M^+), 502 (2.3), 387 (2.6), 132 (100).



$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{S}_2$ (520.79)

Ber. 520.2681

Gef. 520.2700

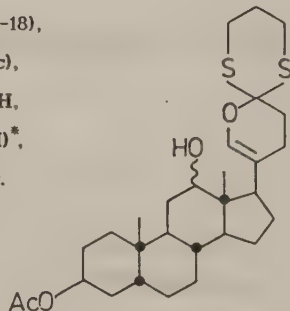
- zu II. 2.5.2. -

3 β -Acetoxy-21,24-epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-5 β -chol-20-en-12 ζ -ol (122)

Eine Suspension aus 24.7 mg (97 μ mol) getrocknetem Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in 240 μ l abs. THF wurde auf 0°C abgekühlt und langsam mit einer Lösung von 50 mg (97 μ mol) **79** in 200 μ l abs. THF versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0°C gerührt, man ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen, setzte danach weitere 50 mg (194 μ mol) Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid in 200 μ l abs. THF zu und rührte weitere 2 h. Die DC-Kontrolle der Reaktionslösung zeigte vollständigen Umsatz. Nach Zugabe von 2 ml Wasser, dreimaligem Extrahieren mit Dichlormethan und wiederum zweimaligem Ausschütteln der organischen Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung trocknete man die organische Phase über Natriumsulfat und erhielt 48.8 mg (97%) **122**.

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.76 (s, CH₃-18),
0.93 (s, CH₃-19), 2.00 (s, 3 β -OAc),
2.20-3.60 (Multiplttkomplex 9 H,
vermutl. 2 CH₂S, 17 α -H und 4 H)*,
5.04 (verbr. s, 3 α -H), 6.33 (verbr.
s, 21-H).

* Das 12-H-Signal war nicht erkennbar.



- zu II. 2.5.2. -

MS : m/z (%) = 520 (1, M^+), 502 (2), 388 (1.2), 387 (1.9), 355 (5.2),
205 (29), 189 (35), 132 (100) .

IR : $CDCl_3$; 3520 (OH), 1725 (Ester), 1645 cm^{-1} (C=C) .

Schmp. : 191-193⁰C (aus Dichlormethan / Petrolether) .

$C_{29}H_{44}O_4S_2$ (520.79)

Ber. 520.2681

Gef. 520.2684

**3 β -Acetoxy-21,24-epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-12,13-seco-5 β -
chola-13,20-dien-12-al (80)**

Nach dem in Kap. IV.1. beschriebenen Verfahren wurde eine Lösung von 109.0 mg (0.21 mmol) **79** in 65 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur 5 h bestrahlt. Die DC-Kontrolle ließ nach 5 h Reaktionszeit keinen weiteren Umsatz erkennen, deshalb wurde die Reaktionsmischung folgendermaßen aufgearbeitet : Dem Photolysegemisch wurde langsam 4 ml 20 proz. $(NH_4)_2SO_4$ -Lösung zugesetzt, dabei entstand ein weißer, flockiger Nie-

derschlag. Anschließend wurde mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit 1 N Salzsäure (pH 5) wurde mit 50 ml Dichlormethan rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 60.6 mg (55%) eines Produktgemisches von **80** und **79** .

Das Verhältnis **80** zu **79** betrug 1 : 10 (¹H-NMR-spektroskopisch anhand von $\delta = 9.84$ für **80** (CHO) bzw. $\delta = 6.15$ für **79** und **80** (21-H) bestimmt) .

C29H47O4S2 (523.81)

Umwandlung von **81** in **125**

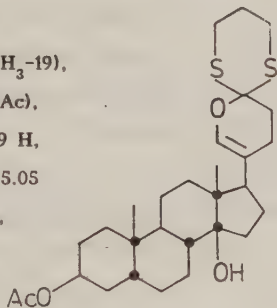
Zu einer Lösung von 400.0 mg (0.08 mmol) **81** in 15 ml abs. Dichlormethan wurden bei -78°C nacheinander 240 μl (1.68 mmol) Triethylamin und 128 μl (1.68 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 2.5 h mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 80 ml Eiswasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels nahm man den Rückstand in 72 ml Aceton auf und setzte 38 ml Wasser sowie 72 ml 0.2 M Oxalsäure zu. Die so erhaltene milchig-trübe Suspension wurde anschließend 1.5 h auf 50°C erhitzt, wobei das Reaktionsgemisch aufklarte. Dann wurde mit 240 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit 240 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtrieren einge-

- zu II. 2.6.1 -

dampft. Den Rückstand trennte man durch NDSC (B-Säule, Petrolether / Aceton 10:1). Hierbei wurden 202.5 mg (49%) **125** und 87.5 mg (22%) **126** erhalten .

3 β -Acetoxy-21,24-epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-5 β ,14 β -chol-20-en-14-ol (125)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.85 (s, CH_3 -19),
0.95 (s, CH_3 -18), 2.00 (s, 3 β -OAc),
2.05-3.60 (Multipllettkomplex, 9 H,
vermutl. 2 CH_2S , 17 α -H, 4 H), 5.05
(m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3 α -H), 6.13 (m,
 $W_{1/2}$ = 3 Hz, 21-H) .



IR : CDCl_3 ; 3695 und 3600 (OH), 1725 (Ester), 1650 cm^{-1}
(C=C) .

MS : m/z (%) = 502 (12, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 370 (3), 246 (8), 203 (14), 132 (100) .

Schmp.: 169-170 $^{\circ}\text{C}$ (aus Aceton / Wasser) .

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{S}_2$ (520.79)

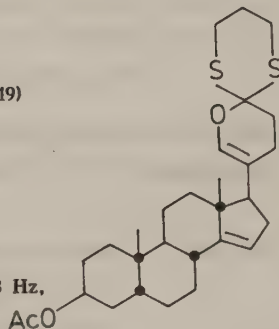
Ber. C 67.01 H 8.34

Gef. C 66.90 H 8.31

- zu II. 2.6.1. -

**21,24-Epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-5 β -chol-14,20-dien-3 β -yl-
acetat (126)**

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.80 (s, CH_3 -19)
 1.00 (s, CH_3 -18), 2.00 (s, 3 β -OAc),
 2.45-3.60 (Multiplettkomplex, 5 H,
 vermutl. 2 CH_2S und 17 α -H), 5.05
 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 3 α -H), 5.20 (m,
 $W_{1/2}$ = 4 Hz, 15-H), 6.20 m, $W_{1/2}$ = 3 Hz,
 21-H) .



IR : CDCl_3 ; 1725 (Ester) und 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$) .

MS : m/z (%) = 502 (35, M^+), 370, (16), 368 (39), 145 (100), 132 (92).

Schmp.: 165-167 °C (aus Petrolether / Dichlormethan) .

$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{S}_2$ (502.77)

Ber. 502.2575

Gef. 502.2532

- zu II. 2.6.

3 β -Acetoxy-12-hydroxy-12,13-seco-5 β -buf-13,20-dienolid (123)

Quecksilberchlorid - Methode :

Zu 80 mg (0.15 mmol) **81** in 12.7 ml abs. THF wurde eine Lösung von 87.4 mg (0.32 mmol) Quecksilberchlorid in 2.0 ml Wasser zugesetzt. Anschließend spritzte man 40 μ l (0.32 mmol) Bortrifluorid-Etherat zu und rührte 2.5 h bei Raumtemperatur. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit 10.0 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurde jeweils zweimal mit 20.0 ml Wasser und 20.0 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung sowie die wässrige Phase zweimal mit 15 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Natriumsulfat, NDSC des Rückstandes (B-Säule, Petrol-ether/Aceton 2:1) lieferte 19.7 mg (30%) **123**.

Das ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit den Literaturdaten überein^{31a)}.

Kupfer(II)-chlorid/Kupfer(I)-oxid - Methode :

Eine Suspension von 5.0 mg (0.01 mmol) **81**, 2.5 mg (0.02 mmol) Kupfer(II)-chlorid und 5.0 mg (0.03 mmol) Kupfer(I)-oxid in 1.5 ml abs. Aceton wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Argonstrom eingengt. NDSC (Petrolether/Ethylacetat 2:1) lieferte 3.6 mg (84%) **123**.

Das ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit den Literaturdaten überein^{31a)}.

1,3-Diod-5,5-dimethylhydantoin (140)

140 wurde aus 5,5-Dimethylhydantoin (**139**) mit Iodmonochlorid nach *Orazi*^{84a)} hergestellt. Das Rohprodukt wurde im Exsiccator im Dunkeln gelagert und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

3 β -Acetoxy-12-oxo-5 β -buf-20-enolid (73 e)

Dilod-hydantoin - Methode :

30 mg (0.058 mmol) **79** und 45 mg (0.125 mmol) 1,3-Diod-5,5-dimethylhydantoin (**140**) wurden auf -20°C abgekühlt. Man spritzte 1 ml THF/Aceton/Wasser 5:1:1 zu und ließ 1.5 h bei dieser Temperatur rühren. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionslösung mit 20 ml Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde zweimal mit 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und eingengt. Nach SC-Reinigung (6 g Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1) wurden 14.2 mg (57%) **73 e** gewonnen.

Kupfer(II)-chlorid/Kupfer(I)-oxid - Methode :

30.0 mg (0.06 mmol) **79**, 33.3 mg (0.23 mmol) Kupfer(I)-oxid und 15.6 mg (0.12 mmol) Kupfer(II)-chlorid wurden in 580 μ l Aceton/Wasser = 99:1 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Rückstand mit 10 ml Dichlormethan gewaschen. Die gesamte organische Phase wurde dreimal mit 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach SC (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 3:1) erhielt man 23.0 mg (69%) **73e** und 4.6 mg (18%) **79**.

Die spektroskopischen Daten entsprachen den Literaturangaben⁷⁴⁾.

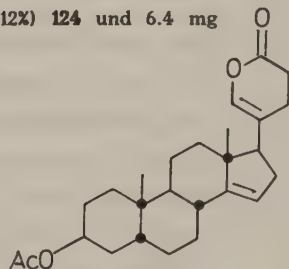
3 β -Acetoxy-5 β -buf-14,20-dienolid (124)

Zu einer Lösung von 50.0 mg (0.12 mmol) **123** in 2.3 ml abs. Dichlormethan wurden bei -78°C 35 μ l (0.26 mmol) Triethylamin und 19 μ l (0.26 mmol) Methansulfonylchlorid zugespritzt. Man rührte das Gemisch 1 h bei -78°C. Nach Aufwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde mit 4.6 ml abs. Dichlormethan verdünnt, dreimal mit 12.0 ml Eiswasser gewaschen und die Dichlormethanphase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungs-

- zu II. 2.6.1. und 2.7. -

mittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Man nahm den Rückstand in 11.0 ml Aceton auf und setzte 5.5 ml Wasser sowie 11.0 ml wässrige 0.2 M Oxalsäure zu. Anschließend wurde die milchig-trübe Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt; das Reaktionsgemisch klarte dabei auf. Danach wurde mit 30.0 ml Dichlormethan verdünnt, dreimal mit 15.0 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen wurde das Rohgemisch durch NDSC (B-Säule, Petrolether/Aceton 3:1) getrennt; und erhielt 5.9 mg (12%) **124** und 6.4 mg eines polareren Produktes.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 1.00 (s, CH_3 -19),
 1.05 (s, CH_3 -18), 2.00 (s, 3 β -OAc),
 5.10 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 3 α -H und 15-H),
 5.90 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 21-H) .



IR : CCl_4 ; 1735 (Enollacton), 1710 (Ester), 1655 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (%) = 430 (21, M^+), 412 (4), 370 (5), 352 (26), 190 (22),
 43 (100) .

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (430.58)

3 β -Acetoxy-12,21-dioxo-5 β ,20-chole-24-säuremethylester (131)

Methyliodid/Natriumcarbonat - Methode :

Eine Lösung von 30.0 mg (0.06 mmol) **79**, 56.8 mg (3.98 mmol) Methylio-

did und 62.0 mg (0.59 mmol) Natriumcarbonat in 230 μ l Wasser und 900 μ l Aceton wurde 65 h auf 60 - 80 $^{\circ}$ C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde danach im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen 15 ml Wasser und dreimal 10 ml Dichlormethan verteilt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Auftrennung des Reaktionsgemisches durch NDSC (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 3:1) verblieben 22.7 mg (85%) **131** .

Quecksilber(II)-chlorid/Quecksilber(II)-oxid -- Methode :

Eine Mischung aus 50.0 mg (0.097 mmol) **79**, 41.7 mg (0.193 mmol) Quecksilber(II)-oxid, 52.3 mg (0.193 mmol) Quecksilber(II)-chlorid, 110 μ l Wasser und 1.1 ml Methanol wurde 24 h bei Raumtemperatur heftig gerührt. Man erwärmte danach die Mischung 1.5 h auf 65 $^{\circ}$ C, filtrierte die Lösung, wusch den Rückstand mit etwas Methanol, verdünnte das Filtrat mit 5.0 ml Wasser und extrahierte zweimal mit 5.0 ml n-Pentan. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und NDSC-Trennung (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 5:1) wurden 30 mg (67%) **131** erhalten*.

*Das 1 H-NMR stimmte mit den Literaturwerten überein⁷⁴⁾ .

22,23-Dihydrobufalin-3-acetat (132)

Quecksilberchlorid -Methode :

Eine Lösung aus 19.0 mg (0.04 mmol) **125** in 4.5 ml abs. THF wurde mit 16.7 mg (0.08 mmol) Quecksilberchlorid in 2.0 ml Wasser versetzt. Anschließend spritzte man 10 µl (0.08 mmol) Bortrifluorid-Etherat zu und rührte 2.5 h bei Raumtemperatur. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit 10.0 ml Dichlormethan gewaschen. Nach Zugabe der dreifachen Menge Dichlormethan wurde die organischen Phase zweimal mit 20.0 ml Wasser sowie 20.0 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Lösungen schüttelte man mit 20.0 ml Dichlormethan aus. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde der Rückstand durch NDSC (A-Säule, Petrolether/Aceton 6:1) getrennt. Hierbei erhielt man 10.0 mg eines Gemisches von **132** und **124**. Verhältnis **132** zu **124** ca. 3.3 : 1, ^1H -NMR-spektroskopisch anhand der 21-H-Signals bei $\delta = 6.33$ für **132** und $\delta = 5.87$ für **124** ermittelt.

Kupfer(I)-oxid/Kupfer(II)-chlorid - Methode :

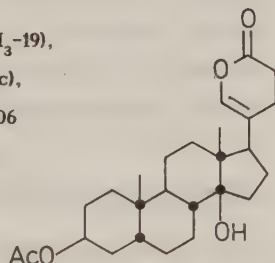
Zu 15.0 mg (0.10 mmol) Kupfer(I)-oxid, und 7.5 mg (0.06 mmol) Kupfer(II)-chlorid wurde eine Lösung von 15.6 mg (0.03 mmol) **125** in 0.5 ml abs. Aceton (entwässert über CaH_2 und Molekularsieb 3 Å) zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, danach abfiltriert und mit 10.0 ml Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde

- zu II. 2.7. -

im Argonstrom eingeengt. SC des Rückstandes (2g Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 5:1) ergab 7.2 mg (45%) **132**, 3.9 mg (25%) **125** wurden zurückgewonnen.

22,23-Dihydrobufalin-3-acetat (**132**)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.82 (s, CH_3 -19),
0.93 (s, CH_3 -18), 2.02 (s, 3B-OAc),
2.52 (Multipllett-komplex, 4H), 5.06
(m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3 α -H), 6.34 (m,
 $W_{1/2}$ = 2 Hz, 21-H).



IR : CHCl_3 ; 3600 und 3520 (OH), 1755 (Enollacton), 1735 (Ester),
1660 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (%) = 412 (20, M^+ -18), 352 (100), 337 (6), 203 (78), 43 (86) .

Schmp. : 185 - 186 $^{\circ}\text{C}$ (aus Dichlormethan/Petrolether) .

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (430.58)

Ber. C 72.53 H 8.90

Gef. C 72.47 H 8.78

3 β -Hydroxy-21,24-epoxy-24,24-(propan-1,3-diylbissulfanyl)-5 β -chol-20-en-12-on (133)

Kaliumhydroxid/Methanol - Methode :

Zu 10 mg (0.02 mmol) **79** wurden 4 ml einer 2 proz. methanolischen Kaliumhydroxid-Lösung gespritzt. Nach 13-tägigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 10 ml Dichlormethan verdünnt. Nach Filtrieren des Gemisches und Eindampfen des Filtrats lieferte der Rückstand durch SC (4 g Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1) 8 mg (84%) **133** .

Natriummethanolat/Methanol - Methode :

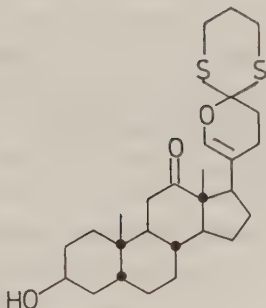
Zu einer Lösung von 15 mg (0.029 mmol) **79** in 4.5 ml abs. Methanol wurden 200 μ l einer 1 M methanolischen Natriummethanolatlösung gespritzt, dann wurde 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren, Eindampfen und anschließender NDSC (A-Säule, Petrolether/Ethylacetat 10:1 $\rightarrow$ 1:1) erhielt man 12.5 mg (91%) **133** .

Lithiumhydroxid - Methode :

7.5 mg (15 μ mol) **79**, gelöst in 1.5 ml MeOH/THF 1:5, wurde bei 0°C mit 1.5 mg (33 μ mol) LiOH $\cdot$ H₂O versetzt. Man ließ langsam auf Raumtemperatur kommen und 13 Tage bei dieser Temperatur rühren. Nach Filtrieren, Eindampfen und anschließender SC-Reinigung (4g Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1) wurden 6.3 mg (88%) **133** gewonnen.

- zu II. 2.8. -

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.92$:
 (s, CH_3 -19), 1.03 (s, CH_3 -18),
 2.00-3.70 (Multipl. Komplex,
 11 H, vermutl. 2 CH_2S , CH_2 -22,
 17 α -H und 4 H), 4.10 (m,
 $W_{1/2} = 7$ Hz, 3 α -H), 6.20 (m,
 $W_{1/2} = 3$ Hz, 21-H) .



IR : CDCl_3 ; 3620 (OH), 1735 und 1705 (C=O), 1660 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (%) = 476 (0.5, M^+), 458 (0.06, M^+-18), 344 (0.92), 316
 (26), 273 (10), 272 (17), 133 (42), 132 (100).

Schmp.: 165 - 166 $^{\circ}\text{C}$ (aus Dichlormethan/Petrolether) .

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}_2$ (476.73)

Ber. 476.2419

Gef. 476.2460

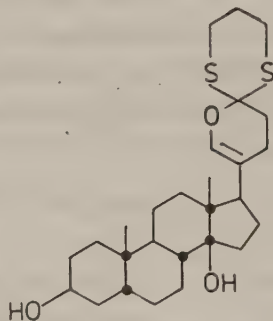
21,24-Epoxy-24,24 (propan-1,3-diylbis(sulfanyl))-5 β ,14 β -chol-20-en-3 β ,14-diol (134)

Zu 890 μg (19.6 μmol) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ wurde eine Lösung von 5.1 mg (9.8 μmol) **125** in 1 ml THF/Methanol 1.5 : 1.0 gespritzt. Nach 1.5 Tagen Rühren des Gemisches bei Raumtemperatur verdünnte man die Reaktionslösung mit

- zu II. 2.8. und II. 2.8.1. -

10 ml Dichlormethan, wusch zweimal mit 5 ml gesättigter Natriumchlorid-lösung, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und engte das Filtrat im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde durch SC (4g Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1: 1) gereinigt, und es wurden 4.2 mg (90%) **134** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.90
 (s, CH_3 -19), 0.98 (s, CH_3 -18),
 2.50-2.60 (Multiplettkomplex,
 5 H, vermutl. 2 CH_2S und 17 α -H),
 4.14 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 3 α -H),
 6.19 (m, $W_{1/2}$ = 2 Hz, 21-H) .



IR : CHCl_3 ; 3605 und 3640 (OH), 1650 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (%) = 460 (M^+ - 18, 4.3), 328 (3.1), 246 (3), 203 (12),
 132 (100) .

Schmp.: 143 - 144 $^{\circ}\text{C}$ (aus Dichlormethan/Petrolether) .

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{S}_2$ (478.65)

Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}_2$ 460.2470

Gef.

460.2469

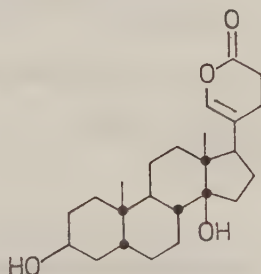
Herstellung von 22,23-Dihydrobufalin (82) aus 134

22.5 mg (0.180 mmol) CuCl_2 und 42.5 mg (0.297 mmol) Cu_2O wurden mit einer

Lösung von 41.0 mg (0.089 mmol) **134** in 1.5 ml abs. Aceton versetzt. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnte man die Lösung mit 10 ml Dichlormethan und wusch die organische Lösung dreimal mit 5 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach SC des Rückstandes (26 g Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat/Methanol 1:1:0.5) wurden 17.2 mg (52%) **82** und 7.3 mg (22%) eines Produktgemisches von **135 a** und **135 b** gewonnen.

22,23-Dihydrobufalin (**82**)

H-NMR : 400 MHz, CDCl_3 ; δ = 0.84
 (s, CH_3 -19), 0.93 (s, CH_3 -18),
 2.50-2.62 (m, 4 H), 4.12 (m,
 $W_{1/2}$ = 7 Hz, 3 α -H), 6.37 (m,
 $W_{1/2}$ = 3 Hz, 21-H) .



IR : CHCl_3 ; 3600 und 3470 (OH), 1765 (Enollacton), 1660 cm^{-1} (C=C) .

MS : m/z (%) = 388 (M^+ , 8), 355 (4), 370 (13), 352 (7), 327 (1), 297 (2),
 213 (11), 203 (13), 41 (100) .

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (388.55)

Ber. 388.2614

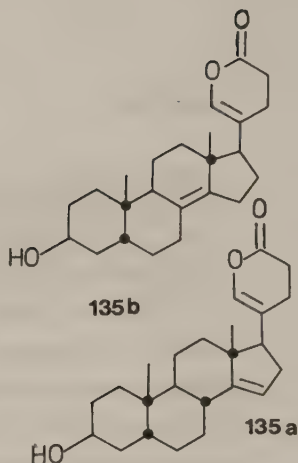
Gef. 388.2614

- zu II. 2.8.1. und II. 2.4.2. -

14-Anhydro-22,23-dihydrobufalin (135 a) und

8-Anhydro-22,23-dihydrobufalin (135 b)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 0.78$ und 0.80
 (je 2 s, CH_3 -19), 0.88 und 0.98
 (je 2 s, CH_3 -18), 4.01 – 4.22 (m,
 $3\alpha\text{-H}$ von **135 a** und **135 b**), 5.18
 (m, $W_{1/2} \approx 6$ Hz, 15-H), 6.33 und
 6.39 (je 2 m, 21-H) .



Das Isomere mit den Signalen $\delta = 0.78$, 0.88 und 6.33 war im Gemisch in ca. 33% enthalten.

IR : CHCl_3 ; 3680 und 3620 (OH), 1760 (Enollacton), 1680 cm^{-1} (C=C) .

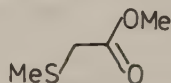
$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (370.53)

Methylsulfanylessigsäuremethylester (111)¹³⁾

109 wurde mit Acetylchlorid und Methanol nach der Methode von *K. Freudenberg und W. Jakob* verestert⁵⁷⁾.

$^1\text{H-NMR}$: 60 MHz, CDCl_3 ; $\delta = 2.24$ (s, SCH_3),
 3.25 (s, 2 H), 3.76 (s, OCH_3) .

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{S}$ (121.18)

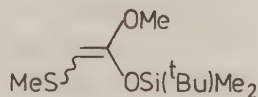


- zu II. 2.4.2. und II. 2.4.4. -

1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methoxy-2-methylsulfanyl-ethylen (107)

Zu einer Suspension von 0.5 g (4.16 mmol) **111** in 7 ml abs. Triethylamin (Bildung eines weißen Niederschlags) wurden bei 0°C 1.24 ml (5.40 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester gespritzt. Man ließ 15 min rühren, dann langsam auf Raumtemperatur kommen und 14 h bei 25°C rühren. Die Reaktionsmischung wurde durch Kieselgur abfiltriert, eluiert wurde mit Ether. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes im Kugelrohrföfen (P=13.2 Pa, Temp. 120 - 130°C) erhielt man 0.82 g (84%) eines Produktgemisches aus **111** und **107**.

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃ ; δ = 0.20
 (s, Si(CH₃)₂), 0.98 (s, Si(CH₃)₃),
 2.13 (s, SCH₃), 3.57 (s, OCH₃),
 4.12 (s, vinyl H) .



Das Verhältnis Ketenacetal **107** / Ester **111** beträgt nach Auswertung des ¹H-NMR Spektrums 40:1, das Verhältnis der (*E*)- und (*Z*)- Isomere konnte nicht bestimmt werden.

C₁₀H₂₂O₂SSi (234.42)

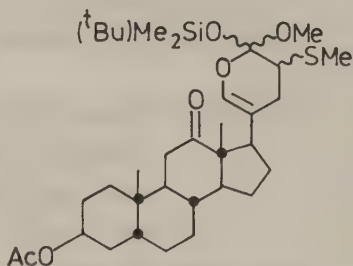
(23*S*,24*E*)-3β-Acetoxy-24-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-21,24-epoxy-24-methoxy-23-methylsulfanyl-5β-chol-20-en-12-on (121)

In einem ausgeheizten Injektionsgefäß wurde unter Argon eine Lösung von

- zu II. 2.4.4. -

150.0 mg (0.390 mmol) **71** in 1 ml abs. Trichlormethan zu 120.0 mg (0.113 mmol) (D_{27})-Eu(fod)₃ gespritzt. Diese Mischung wurde danach bei Raumtemperatur mit 150.0 mg (0.505 mmol) des Ketenacetals **107** in 1 ml abs. Trichlormethan versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 19 Tagen lieferte NDSC (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 10:1) 61.0 mg (41%) wiedergewonnenes Enal **71** und 114.2 mg (47%, 79% bez. auf auf Umsatz) **121**.

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃ ; δ = 0.04, 0.05, 0.08 und 0.09 (je 1 s, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, SiC(CH₃)₃), 0.93 (s, CH₃-19), 1.03 (s, CH₃-18), 2.02 (s, 3β-OAc), 2.13, 2.14 (je 1 s, SCH₃), 3.29² und 3.33¹ (je 1 s, OCH₃), 5.03 (m, W_{1/2} = 6 Hz, 3α-H), 6.02 (m, W_{1/2} = 4 Hz, 21-H).



IR : CHCl₃; 1725 (Ester), 1705 (C=O), 1655 cm⁻¹ (C=C).

MS : m/z (%) = 620 (M⁺, 0.1), 588 (1.1), 563 (1.1), 503 (3.1), 429 (6.1), 355 (7.5), 234 (23), 221 (9), 89 (100).

C₃₄H₅₆O₆SSi (621.0)

Das Verhältnis der Stereoisomere (1.16¹:1²) wurde durch das Verhältnis der beiden OCH₃-Signale bestimmt.

**(23R)-3 β -Acetoxy-12-oxo-23-methylsulfanyl-5 β -buf-20-enolid (73a) und
(23S)-3 β -Acetoxy-12-oxo-23-methylsulfanyl-5 β -buf-20-enolid (73b)**

Zu 30 ml einer mit trockenem Salzsäuregas gesättigten Trichlormethanolösung wurden bei -40°C 80 mg (0.192 mmol) **121**, gelöst in 6 ml Trichlormethan, gespritzt. Man ließ das Reaktionsgemisch 1.5 h bei -40°C rühren, erwärmte danach auf -25°C und versetzte es mit 20 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur und weiterer Zugabe von 20 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. NDSC (Petrolether/Ethylacetat 5:1) lieferte 13.7 mg (22%) **73a** (23S), 14.2 mg (23%) **73b** (23R) und eine Mischfraktion von 22.8 mg (37%) **73a** und **73b** (Verhältnis laut ¹H-NMR 1:1.7)*. Die Gesamtausbeute betrug 50.7 mg (83%) **73a,b**.

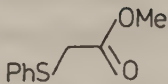
Die ¹H-NMR Spektren stimmten mit den Literaturangaben überein^{31b)}.

*Das Verhältnis von **73a** und **73b** wurde den CH₃-18- und den CH₃-19-Signalen entnommen.

Phenylsulfanylessigsäuremethylester (112)¹⁰⁴⁾

112 wurde durch Veresterung mit Methanol und Acetylchlorid nach dem

Verfahren von K. Freudenberg und W. Jakob hergestellt⁵⁷⁾.

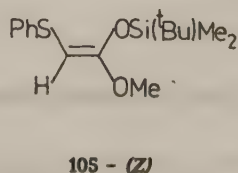
¹H-NMR: 80 MHz, C₆D₆; δ = 3.20 (s, CH₂),
3.25 (s, OCH₃), 6.75–7.45 (m, Ar-H) . 

1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methoxy-2-phenylsulfanyl-ethylen (105)

Methode nach C. Alnsworth (Methode A)⁵⁵⁾:

Einer Lösung von 12.81 mmol Lithiumdiisopropylamid in 35 ml abs. THF fügte man bei -78°C ca. 0.4 mg 2,2'-Bipyridin (Rotfärbung) hinzu. Nach der Zugabe von 2.44 g (13.41 mmol) **112** ließ man 30 min. rühren. Anschließend wurden 1.98 g (13.11 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan hinzugesetzt. Nach weiteren 5 min. Rühren wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach über Kieselgur filtriert, eluiert wurde mit Ether. Nach fraktionierter Destillation im Kugelrohrföfen (Kp. 160°C, 13.3 Pa) erhielt man 2.27 g (45%) des Ketenacetals **105** .

H-NMR : 80 MHz, C₆D₆; δ = 0.11
(s, Si(CH₃)₂, **105-(E)***), 0.21
(s, Si(CH₃)₂, **105-(Z)**), 0.90
(s, SiC(CH₃)₂, **105-(E)**), 0.98
(s, SiC(CH₃)₃, **105-(Z)**), 3.04
(s, OCH₃, **105-(Z)**), 3.25–3.28



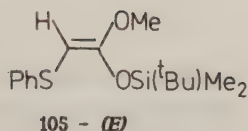
- zu II. 2.4.2. -

(Ester **112**), 3.30 (s, OCH₃,

105 - (**E**)), 4.20 (s, vinyl. H,

105 - (**Z**)), 4.52 (s, vinyl. H,

105 - (**E**)), 6.48 - 7.52 (m, Ar-H) .



*Das Verhältnis **105** - (**E**) : **105** - (**Z**) betrug 3 : 1, für Produkt **105** und Edukt **112** wurde ein Verhältnis von 5:1 bestimmt .

C₁₅H₂₄O₂SSi (266.52)

Methode nach G. Simchen (Methode B)^{56b)} :

Zu 0.30 g (1.65 mmol) Ester **112** in 2.8 ml abs. Triethylamin wurden 0.5 ml CF₃SO₂OSi(tBu)Me₂ gegeben. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde über Kieselgur filtriert und mit Ether gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels destillierte man den Rückstand im Kugelrohrföfen (Kp. 160⁰C, 13.3 Pa). Das Verhältnis der Isomeren **105** - (**E**) : **105** - (**Z**) betrug 1:7*, das Produkt/Eduktverhältnis dagegen 1:1.4**.

Bei der zweiten Durchführung dieser Darstellung von **105** erzielte man ein Isomerenverhältnis **105** - (**E**) : **105** - (**Z**) von 1 : 4*, das Produkt/Eduktverhältnis dagegen betrug 30:1**. Dabei wurden 0.70 g (3.85 mmol) Ester **112** und 1.0 ml (1.38 g, 5.23 mmol) CF₃SO₂OSi(tBu)Me₂ eingesetzt. Man erhielt eine Ausbeute von 0.63 g (42%) **105** .

*Das Verhältnis wurde mit Hilfe der Signale der vinyllischen Protonen im ¹H-NMR Spektrum (C₆D₆) bestimmt.

**Das Verhältnis wurde im ¹H-NMR durch Vergleich der beiden OCH₃-Signale bestimmt.

(21E,23E)-3 β -Acetoxy-21-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-12-oxo-23-phenylsul-fanyl-5 β -chol-20-en-24-säuremethylester (113 a - d)

Thermische Reaktion :

44.0 mg (0.11 mmol) Enal **71** und 96.8 mg (0.33 mmol) Ketenacetal **105** (**105-(E) : 105-(Z) = 1 : 13.5**) in 0.4 ml abs. Acetonitril wurden in einem mit einem Teflonseptum verschlossenen Injektionsgefäß 43 h auf 100⁰C erwärmt. Nach Abblasen des Lösungsmittels im Argonstrom wurde der Rückstand durch NDSC (A-Säule, Petrolether/Ethylacetat 15 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1) aufgetrennt. Man erhielt folgende Produkte (nach steigender Polarität geordnet) :

11.6 mg **113 a** 21.0%

4.1 mg **113 b** 7.4%

15.3 mg **113 c,d** (Verhältnis von **113 c** und **113 d** ca. 1 : 2)* 27.6%

Insgesamt wurden 31.0 mg (56%) **113** isoliert. Das Diastereomerenverhältnis **113 a : b : c : d** betrug 2.8 : 1 : 1.2 : 2.5.

Zu 110.0 mg (0.37 mmol) **105** wurden 71 mg (0.18 mmol) **71** , gelöst in 0.2 ml Acetonitril, gegeben. Die Reaktionszeit betrug 24 h. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Das Diastereomerenverhältnis von **113 a : b : c : d** betrug 3.5 : 1 : 1.5 : 3*.

*Das Verhältnis wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum durch Vergleich der beiden OCH₃-Signale bestimmt.

Zinkchlorid-katalysierte Reaktion :

7.3 mg (0.05 mmol) Zinkchlorid, 2 h im Muffelofen unter Ölpumpenvakuum bei 310°C getrocknet, wurden mit 50.0 mg (0.13 mmol) **71** in 1.0 ml Acetonitril und 134.0 mg (0.45 mmol) **105** versetzt. Nach 1.5 h war dünn-schichtchromatographisch zu beobachten, daß die Reaktion beendet war. Die Aufarbeitung erfolgte wie bereits angegeben. Man erhielt folgende Produktmengen :

14.3 mg **113a** 16.1 %

4.9 mg **113b** 5.5 %

1.4 mg **113c** 1.5 %

11.7 mg **113c,d** (Verhältnis von **113c** und **113d** ca. 1:3*) 13.2 %

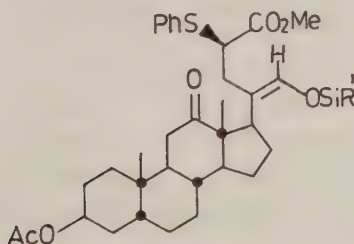
Das Diastereomerenverhältnis **113 a : b : c : d** betrug 3.3 : 1.1 : 1 : 2.3 .

*Das Verhältnis wurde durch ¹H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich der OCH₃-Signale ermittelt.

113 a (23 R) :

¹H-NMR : 400 MHz, ¹H-¹H-COSY, CDCl₃; δ =

0.07	(s, Si(CH ₃) ₂),
0.85	(s, SiC(CH ₃) ₃),
1.04	(2 s, CH ₃ -18
	und CH ₃ -19),
2.02	(s, 3β-OAc),
2.20	(dd, 22-H),
2.40-2.53	(dd, CH ₂ -11),
2.60	(dd, J* = 9 Hz,
	J* = 10 Hz, 17α-H),



R' = (tBu)Me₂

* siehe Anmerkung S. 112

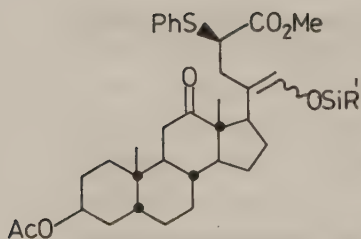
- zu II. 2.4.3. -

2.99	(ddd, 22-H'),
3.57	(s, OCH ₃),
3.96	(dd, 23-H),
5.01	(m, 3α-H),
6.13	(d, 21-H) .

$$J_{22,23} = 12 \text{ Hz}, J_{22',23} = 4.5 \text{ Hz}, J_{22,22'} = 13 \text{ Hz}, J_{22',21} = 1.2 \text{ Hz}^*$$

113 b (23 R) :

¹H-NMR 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.11



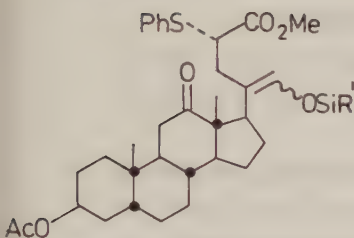
0.91	(s, Si(CH ₃) ₂),
1.05	(s, SiC(CH ₃) ₃ und CH ₃ -19),
2.04	(s, CH ₃ -18),
2.04	(s, 3β-OAc),
3.60	(s, OCH ₃),
4.34	(dd, J* = 7 Hz, J* = 10 Hz, 23-H),
5.05	(m, W _{1/2} = 6 Hz, 3α-H),
6.33	(m, W _{1/2} = 3 Hz, 21-H),
7.14 - 7.60	(m, Ar-H) .

113 c (23 S) :

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.10

0.92	(s, Si(CH ₃) ₂),
0.87 und 1.04	(s, SiC(CH ₃) ₃),
	(s, CH ₃ -19 und CH ₃ -18),

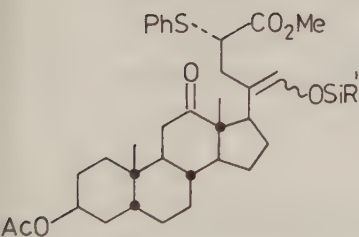
* Nach 1. Ordnung interpretiert



2.01	(s, 3 β -OAc),
3.71	(s, OCH ₃),
4.22	(dd, J = 7 Hz, J = 9 Hz, 2-H),
5.05	(m, W _{1/2} = 6 Hz, 3 α -H),
6.35	(m, W _{1/2} = 3 Hz, 21-H),
6.99 - 7.50	(m, Ar-H) .

113 d (23 S)

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃; δ = 0.09



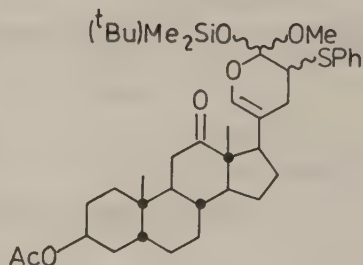
0.92	(s, Si(CH ₃) ₂),
1.04, 1.06	(s, SiC(CH ₃) ₃),
1.04, 1.06	(s, CH ₃ -18 und CH ₃ -19),
2.02	(s, 3 β -OAc),
3.62	(s, OCH ₃),
4.00	(dd, J* = 5 Hz, J* = 10 Hz, 23-H),
5.02	(m, W _{1/2} = 6 Hz, 3 α -H),
6.22	(m, W _{1/2} = 2 Hz, 21-H),
7.11 - 7.54	(m, Ar-H) .

- zu II. 2.4.4. -

(23S,24E)-3 β -Acetoxy-24-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-21,24-epoxy-24-methoxy-23-phenylsulfanyl-5 β -chol-20-en-12-on (122) (2 Stereoisomere)

Zu 80.0 mg (0.075 mmol) (D₂₇)-Eu(fod)₃ wurde eine Lösung von 100.0 mg (0.259 mmol) **71** in 1 ml abs. Trichlormethan gespritzt. Nach Zugabe von 140.0 mg (0.472 mmol) **105** wurde 15 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließende NDSC ohne vorherige Aufarbeitung (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 10 : 1) ergab 26.8 mg (27%) wiedergewonnenes Enal **71** und 92.7 mg (53%, 72% bez. auf Umsatz) **122**.

H-NMR : 400 MHz, C₆D₆; δ = 0.30, 0.37
 (je 2 s, Si(CH₃)₂, 1.08, 1.09
 (je 1 s, SiC(CH₃)₃, 1.73 (2 s,
 3 β -OAc), 2.78 - 3.03 und
 3.54 - 3.65 (ABX System CH₂-22
 (AB) und 23-H (X)), 3.32, 3.36
 (je 1 s, OCH₃), 3.54 - 3.65
 (X - Teil, 23-H), 5.08 (m, 3 α -H),
 6.37, 6.50 (je 1 s, 21-H),
 6.92 - 7.65 (m, Ar-H) .



IR : CHCl₃ ; 1710 (C=O), 1730 (Ester), 1660 cm⁻¹(C=C) .

- zu II. 2.4.4. -

MS : m/z (%) = 668 (1), 568 (1.2), 550 (4.8), 536 (6), 508 (15),
110 (78), 43 (100) .

Verhältnis der Stereoisomere 1:1, ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt durch
das Verhältnis der beiden OCH_3 -Signale.

$\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{SSi}$ (683.07)

**(23R)-3 β -Acetoxy-12-oxo-23-phenylsulfanyl-5 β -buf-20-enolid (73c) und
(23S)-3 β -Acetoxy-12-oxo-23-phenylsulfanyl-5 β -buf-20-enolid (73d)**

35 ml einer mit trockenem Salzsäuregas gesättigten Trichlormethanolösung wurden auf -40°C abgekühlt und mit einer Lösung von 60 mg (82.6 μmol) **122** in 10 ml abs. Trichlormethan versetzt. Nach 1 h bei -40°C wurde auf -25°C aufgewärmt und 30 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gespritzt. Die Reaktionslösung wurde mit weiteren 50 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Anschließend NDSC (B-Säule, Petrolether/Ethylacetat 5 : 1) ergab 12.1 mg (27%) **73d** (23R) 11.4 mg (26%) **73c** (23S) und eine Mischfraktion von 14.2 mg (32%) **73c** und **73d** *.

*Die ^1H -NMR Spektren stimmten mit der Literaturangabe überein ^{31b)}.
Das Verhältnis von **73d** und **73c** wurde den CH_3 -18 und CH_3 -19-Signalen entnommen.

V. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ber.	Berechneter Wert
bez.	bezogen
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
DC	Dünnschichtchromatographie
DHB	22,23-Dihydrobufalin
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
Fa.	Firma
fod	6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octadion
GC	Gaschromatographie
Gef.	Gefundener Wert
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur

LTBA	Lithium-tri-tert-butoxyaluminiumhydrid
M	Molekölion, molar
m	Multiplett (NMR)
Me	Methyl
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrum
min.	Minute
Me	Methyl
MHz	Megahertz
NDSC	Niederdrucksäulenchromatographie
NMR	Kernmagnetische Resonanz
Pa	Pascal
proz.	prozentig
R'	(^t Bu) Me ₂
Rkt.	Reaktion
Rt	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
u. a.	unter anderem
verbr.	verbreitert
vgl.	vergleiche
W _{1/2}	Halbwertsbreite
z. T.	zum Teil

VI Literaturverzeichnis

- 1) F. Gross, Münch. Med. Wschr. **125**, 666 (1983) .
- 2) a) G. Kuschinsky und H. Lüllmann, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1984 .
 b) W. Forth, D. Henschler und W. Rummel, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 192 ff., BI-Wissenschaftsverlag, Wien, Zürich, 1984; siehe auch G. Füllgraff und D. Rahn, Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie S. 38 ff., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1984 .
- 3) Übersichtsartikel : H. Scholz, Pharmazie in unserer Zeit, **16**, 77 (1987) .
- 4) a) E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, S. 414 ff., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1986 .
 b) A. C. Lee und W. T. Clusin, Biophys. J. **51**, 169 (1987) .
- 5) Zur Funktion des Calciums, siehe : R. Dudziak, Lehrbuch der Anästhesiologie, S. 60 f., Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1985 .
- 6) Übersichtsartikel : J. Engel, Chem. Ztg. **108**, 195 (1984) .
- 7) T. W. Güntert, Dissertation, Univ. Basel **1975** .
- 8) A. Katz, Helv. Chim. Acta., **37**, 451 (1954) .
- 9) M.S. Ragab, H. Linde und K. Meyer, Helv. Chim. Acta. **45**, 1794 (1962) .
- 10) R. Th. Boutagy und J. A. Gelbart, J. Pharm. Sci. **63**, 1649 (1974);
 J. Boutagy, A. Gelbert und R. Thomas, Austr. J. Pharm. Sci. NS 2, 41 (1973), zitiert nach Lit. 7.
- 11) K. Repke, Internist **7**, 418 (1966) .
- 12) G. T. Okita, Federation Proceedings **36**, 2225 (1977), zitiert nach Lit. 16)
- 13) E. Vowinkel und C. Wolf, Chem. Ber. **107**, 496 (1974) .

- 14) U. Hedtmann, Dissertation, Bochum 1987 .
- 15) A. Murai, S. Sato und T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **22**, 1033 (1981) .
- 16) K. Wiesner und T. Y. R. Tsai, *Pure Appl. Chem.* **58**, 799 (1986)
siehe auch : K. Wiesner und T. Y. R. Tsai, *Proceedings of the 3rd. International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products*, p. 225 Vol. 1, Bulgarian Academy of Science, Sofia, 1985 und dort zitierte Lit. .
- 17) R. Mendez, Instituto Nacional de Cardediologia Ignacio Chavez, Mexico City, zitiert nach Lit. 16) .
- 18) Umwandlungen von Digitoxigenin zu Bufalin
a) Y. Kamano und G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **38**, 2202 (1973) .
b) T. Y. R. Tsai und K. Wiesner, *Canad. J. Chem.* **60**, 2161 (1982) .
- 19) andere Bufalinveröffentlichungen :
P. E. Bauer, K. S. Kyler und D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **48**, 34 (1983);
M. M. Kabat, A. Karek und J. Wicha, *J. Org. Chem.* **48**, 4248 (1983);
weitere Lit. siehe Ref. 31 a und dort zitierte Lit.
- 20) a) M. Heller, J. J. McEvoy und S. Bernstein, *Steroids* **3**, 193 (1964);
Ch. R. Engel und G. Bach, *Steroids*, **3**, 593 (1964) .
b) vgl. auch neuere Zusammenfassung : Ch. R. Engel und D. Mukarjee, *Steroids* **36**, 73 (1981) .
- 21) E. Hauser, H. H. A. Linde und S. Spengel, *Helv. Chim. Acta* **55**, 3026 (1972) .
- 22) a) P. Welzel, R. Moschner, A. Ponty, U. Pommerenk und H. Senge, *Liebigs Ann. Chem.* **564** 1982 .
b) P. Welzel, H. Stein und T. Milkova, *Liebigs Ann. Chem.* 2119, 1982 .
- 23) a) R. Tschesche, G. Brüggemann, H. W. Marquardt und H. Machleidt, *Liebigs Ann. Chem.* **648**, 185 (1961) .

- 24) P. Bladon, W. McMeekin und I. A. Williams, J. Chem. Soc. 5727, **1963** ;
vgl. : L. J. Chinn, J. Org. Chem. **32**, 687 (1967) .
- 25) P. E. Hammann und G. G. Habermehl, Z. Naturforsch. **42 b**, 781 (1987) .
- 26) F. Sondheimer, W. McCrae und W. G. Salmond, J. Am. Chem. Soc. **91**, 1228 (1969) .
- 27) a) E. Yoshii, T. Oribe, T. Koizumi, T. Hayashi und K. Tumura,
Chem. Pharm. Bull. **25**, 2249 (1977) .
b) E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. **87**, 1353 (1965) .
- 28) K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, A. Sen, R. Kumar und M. Tsubuki,
Helv. Chim. Acta **66**, 2632 (1983); siehe auch : A. Sen, F. J. Jäggi, T.
Y. R. Tsai und K. Wiesner, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1213, **1982** .
- 29) K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, F. J. Jäggi, C. S. J. Tsai und G. D. Gray,
Helv. Chim. Acta **65**, 2049 (1982) .
- 30) S. Lociuero, T. Y. R. Tsai und K. Wiesner, Tetrahedron **44**, 35 (1988) .
- 31) a) H. W. Hoppe und P. Welzel, Tetrahedron Lett. **27**, 2459 (1986) .
b) H. W. Hoppe, M. Kaiser, D. Müller und P. Welzel, Tetrahedron **43**,
2045 (1987) .
- 32) H. A. Staab, M. Lücking und F. H. Dürr, Chem. Ber. **95**, 1275 (1962) .
- 33) S. Iwasaki, Helv. Chim. Acta **59**, 2753 (1976) .
- 34) O. Mitsunobu, Synthesis **1**, **1981**, A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman
und M. S. Manhas, Tetrahedron Lett., 1619 **1973** .
- 35) H. H. Wassermann und R. W. Murray (Hrsg.), Singlet Oxygen, Academic
Press, New York, **1979** .
- 36) A. J. Mancuso und D. Swern, Synthesis 165 **1981** .
- 37) R. W. M. Aben und H. W. Scheeren, Tetrahedron Lett. 1889, **1985** .
- 38) M. Maier und R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 2261 **1985** .

- 39) D. Seebach, M. Kolb und B. T. Gröbel, Chem. Ber. **106**, 2277 (1973) .
- 40) D. Seebach, Synthesis 17, **1969** ; E. J. Corey, D. Seebach und R. Freedmann, J. Am. Chem. Soc. **89**, 434 (1967) .
- 41) A. G. Brook, Advan. Organomet. Chem. **7**, 95 (1968); P. R. Jones und R. West, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6978 (1968) .
- 42) D. Seebach, Chem. Ber. **105**, 487 (1972); siehe auch F. A. Carey und A. S. Court, J. Org. Chem. **37**, 1926 (1972) .
- 43) J. Sauer und R. Sustmann, Angew. Chem. **92**, 773 (1980) .
- 44) I. Fleming, Frontier Orbitals and Organic Chemiccal Reactions, J. Wiley & Sons, Ltd. London, New York, Sydney, Toronto, 1976 .
- 45) Übersichtsartikel: G. Desimoni und G. Tacconi, Chem. Rev **75**, 651 (1975) .
- 46) C. G. Baker, J. W. Scheeren und R. J. F. Nivard, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **100**, 13 (1981) ; siehe auch Lit. 37) .
- 47) Zur Reduktion von Lumihecogeninacetat siehe : T. Milkowa, H. Stein, A. Ponty, D. Böttger und P. Welzel, Tetrahedron Lett. **23**, 413 (1982) .
- 48) a) N. S. Isaacs und A. V. George, Chem. Br. 47 **1987** .
b) P. Welzel, Nachr. Chem. Tech. Lab. **31**, 184 (1983) .
- 49) S. E. Denmark und J. A. Sternberg, J. Am. Chem Soc. **108**, 8277 (1986) .
- 50) K. Vogt und R. R. Schmidt Tetrahedron **44**, 3271 (1988) .
- 51) M. Bednarski und S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. **105**, 3716 (1983);
siehe auch Übersichtsartikel: S. J. Daniehefsky, Aldrichimica Acta **19**, 59 (1986) .
- 52) a) S. Castellino und J. J. Sims, Tetrahedron Lett. **25**, 4059 (1984) .
b) E. Larson und S. J. Danishefsky, Tetrahedron Lett. 1975 **1982**;
T. Mukaiyama, K. Banno und K. Naraska, J. Am. Chem. Soc. **96**, 7503 (1974) .

- 53) B. M. Trost, Chem. Rev. **78**, 363 (1978) .
- 54) a) C. S. Wilcox und R. E. Babston, Tetrahedron Lett. **25**, 699 (1984) .
 b) B. D. Gray und J. D. White, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **20**
1985 .
 c) H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott
 K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan,
 W. West und G. Simchen, Synthesis **1** **1982** .
- 55) C. Ainsworth, F. Chen und Y. Kuo, J. Organometal. Chem. **46**, 59
 (1972), zur LDA-Darstellung siehe: D. Enders, Chem. Ber. **108**, 1293
 (1975) .
- 56) a) T. Oesterle und G. Simchen, Liebigs Ann. Chem. **687** **1987**,
 b) H. Emde und G. Simchen, Liebigs Ann. Chem. **816** **1983** .
- 57) K. Freudenberg und W. Jakob, Chem. Ber. **74**, 1001 (1941), vgl. auch
 E. Fischer und A. Speier, Chem. Ber. **28**, 3252 (1895) .
- 58) D. W. Moreland und W. G. Dauben, J. Am. Chem. Soc. **107**, 2264 (1985);
 R. E. Ireland, R. H. Mueller und A. K. Willard, J. Am. Chem. Soc.
98, 2868 (1976) .
- 59) T. H. Keller, E. G. Neeland und L. Weiler, J. Org. Chem. **52**, 1870
 (1987) .
- 60) M. W. Rathke und D. F. Sullivan, Synthetic Commun. **3**, 67 (1973) .
- 61) M. Heßler, Vertiefungsbericht Univ. Bochum **1987** .
- 62) B. Stammen, Vertiefungsbericht Univ. Bochum **1988** .
- 63) a) Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, T. Fujii, Y. Tamura, Tetrahedron
 Lett. **21**, 3779 (1980)
 b) Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, H. Yasuda und Y. Tamura, J. Chem.
 Soc. Perkin Trans. I **1099** **1982**,
 c) T. V. RajanBabu, J. Org. Chem. **49**, 2083 (1984) .

- 64) R. A. Bunce, M. F. Schlecht, W. G. Dauben, C. H. Heathcock, Tetrahedron Lett. **24**, 4943 (1983); Y. Yamamoto, K. Maruyama und K. Matsumoto, Tetrahedron Lett. **25**, 1075 (1984) .
- 65) a) M. T. Reetz, H. Heimbach, K. Schwellnus, Tetrahedron Lett. **25**, 511 (1984);
b) H. Gerlach und P. Künzler, Helv. Chim. Acta **61**, 2503 (1978);
c) vgl. auch Lit. 63 c)
- 66) K. Saigo, M. Osaki und T. Mukaiyama, Chem. Lett. 163 **1976**; vgl. auch Lit. 65 a) und 54 b) .
- 67) M. Kawai, M. Onaka und Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Jpn **61**, 2157 (1988) .
- 68) W. Oppolzer, " Selectivity - A Goal for Synthetic Efficiency", Workshop Conferences Hoechst / Volume 14, W. Bartmann und B. M. Trost, Verlag Chemie **1984** und dort zitierte Literatur .
- 69) P. Brownbridge, Synthesis **1** **1983** ; J. K. Rasmussen, Synthesis 91 **1977** ;
J. Uenishi, H. Tomozane und M. Yamato, Tetrahedron Lett. **26**, 3467 (1985); G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, Tetrahedron Lett. **26**, 3517 (1985) .
- 70) zur Stereochemie der 1,4-Addition: C. H. Heathcock und D. A. Oare, J. Org. Chem. **50**, 3022 (1985); S. Berrada und P. Metzner, Tetrahedron Lett. **28**, 409 (1987) .
- 71) A. Bélanger, P. Brassard, G. Dionne und Ch. R. Engel, Steroids **22**, 377 (1974) .
- 72) J. Scherkenbeck Dissertation, Univ. Bochum **1987** .
- 73) L. Dorfman, Chem. Rev. **53**, 47 (1953) .
- 74) H. W. Hoppe Dissertation, Univ. Bochum **1985** .
- 75) J. P. Guthrie, C. L. McIntosh und P. De Mayo, Canad. J. Chem. **48**, 237 (1970),
Y. Kamano und M. Komatsu, Chem. Pharm. Bull. **17**, 1698 (1969);

- Y. Kamano, Y. Tanaka und M. Komatsu, Chem. Pharm. Bull. **17**, 1706 (1969) .
- 76) Frühere Wege zu 14 α -H-Bufadienoliden über 22,23-Dihydroderivaten siehe :
W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit, U. Stache und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **741**, 92 (1970); G. R. Pettit und J. R. Dias, J. Org. Chem. **36**, 3207 (1971); Ch. R. Engel, R. Bouchard, A. F. de Krassny, L. Ruest und L. Lessard, Steroids **14n**, 637 (1969), Y. Takeuchi, Y. Makino, K. Maruyama und E. Yoshii, Heterocycles **14**, 163 (1980) und dort zitierte Literatur. Siehe auch Lit. 71) .
- 77) A. Yogeve und Y. Mazur, J. Am. Chem. Soc. **87**, 3520 (1965) .
- 78) a) B. M. Trost, T. N. Salzmann und K. Hiroi, J. Am. Chem. Soc. **98**, 4887 (1976) .
b) G. Snatzke, Anwendungen von Polarimetrie, CD und ORD in der organischen Stereochemie, in: F. Korte (Hrsg.) " Methodikum Chemicum", Teil 2, S. 426, Georg Thieme Verlag 1973 .
c) G. Snatzke und S. H. Doss, Tetrahedron **28**, 2539 (1972); J. C. Creig und W. E. Pereira, Jr., Tetrahedron **26**, 3457 (1970); W. Gaffield und W. G. Galetto, Tetrahedron **27**, 915 (1971);
d) Übersicht: D. N. Kirk, Tetrahedron **42**, 777 (1986) .
- 79) J. D. Willett, J. R. Grunwell und G. A. Berchtold, J. Org. Chem. **33**, 2297 (1968) siehe auch Lit 81 a) .
- 80) M. Fetizon und M. Jurion, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 382, **1972** .
- 81) a) Übersichtsartikel : D. Seebach, Synthesis **17**, **1969** .
b) M. Balogh, A. Cornélis und P. Laszlo, Tetrahedron Lett. **25**, 3313 (1984) .
- 82) T. Kametani, H. Matsumoto, H. Nemoto und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. **100**, 6218 (1978) .

- 83) M. Hatanaka, *Tetrahedron Lett.* **28**, 83 (1987) .
- 84) a) Darstellung von 1,3-Diiod-5,5-dimethylhydantoin: O. O. Orazi,
R. A. Corral und H. E. Bertorello, *J. Org. Chem.* **30**, 1101 (1965) .
b) Reaktion mit 1,3-Diiod-5,5-dimethylhydantoin: E. J. Corey, M. A.
Tius und J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1742 (1980) .
- 85) A. Ichihara, M. Miki, H. Tazaki und S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.*
28, 1175 (1987) .
- 86) E. Fujita, Y. Nagao und K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 3743 (1978) .
- 87) A. G. Brook, J. M. Duff, P. F. Jones und N. R. Davis, *J. Am. Chem.
Soc.* **89**, 431 (1967) .
- 88) F. Sondheimer und R. L. Wile, *Tetrahedron Lett.* 765, **1973** .
- 89) H. Kropf, J. Thiem und H. Nimz, in : Houben Weyl Band 6/1a/1 S. 262 ff,
4. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart **1973** .
- 90) T. M. Cheung, D. Horton, R. J. Sorensen und W. Weckerle, *Carbohydr.
Res.* **63**, 77 (1978) .
- 91) K. Takabe, T. Katagiri und J. Tanaka, *Chem. Lett.* 1025, **1977** .
- 92) E. J. Corey, I. Székely und C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.* **40**, 3529
(1977) .
- 93) J. Yamahara, S. Tanaka, H. Matsuda, T. Sawada und H. Fujimura,
Nippon Yakurigaku Zasshi **88**, 413 (1986) .
- 94) Die pharmakologischen Versuche werden zur Zeit am Lehrstuhl
"Muskelphysiologie" von Prof. Glitsch an der Univ. Bochum durchge-
führt .
- 95) M. Reiter, *Handbook of Experimental Pharmacology*, S. 153 Vol 56/1,
K. Greeff (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981 ;
siehe auch R. L. Vick, J. B. Kahn Jr und G. H. Acheson, *J. Pharmacol.
Exp. Ther.* **119**, 330 (1957) .

- 96) Zur Umwandlung von 14 α -H-Steroiden in 14 β -Hydroxy-Verbindungen siehe : P. Welzel, Proceedings of the 1st International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products Bd. 2 S. 181, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia 1981, zitiert nach Lit. 74 .
- 97) S. Krishnamurthy, J. Org. Chem. **46**, 4628 (1981) .
- 98) E. J. Corey und D. J. Beames, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5829 (1973) .
- 99) D. Kritchevsky und M. R. Kirk, Arch. Biochem. Biophys. **35**, 346 (1952) .
- 100) D. Seebach und D. Enders, Chem. Ber., **108**, 1293 (1975) .
- 101) N. S. Bhacca und D. H. Williams, "Application of NMR-Spektroskopie in Organic Chemistry", Holden-Day, Inc. San Francisco, London, Amsterdam, 1964 .
- 102) G. E. Shull, A. Schwartz und J. B. Lingrel, Nature **316**, 691 (1985);
M. P. Goeldner, C. G. Hirth, B. Rossi, G. Ponzi und M. Lazdunski, Biochem. **22**, 4685 (1983);
Übersichtsartikel : B. C. Rossier, K. Gearing und J. P. Kraehenbuhl, Trends Biochem. Sci. **4** 483 1987;
siehe auch : K. Kawakami, S. Noguchi, M. Noda, H. Takahashi, T. Ohta, M. Kawamura, H. Nojima, Nogano, T. Hirose, S. Inayama, H. Hayashida, T. Miyata und S. Numa, Nature **316**, 733 (1985) .
- 103) B. M. J. Dogan, Dissertation, Bochum 1983 .
- 104) G. Barbieri, M. Cinquini, S. Colona und F. Montaniri, J. Chem. Soc (C) **656**, 1968 .

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name :	Ulrich Werner
Geburtsdatum :	17.03.1959
Geburtsort :	Bochum
Familienstand :	ledig

Ausbildungsdaten

04/1966 - 06/1969	Grundschule Mitte II in Wattenscheid
08/1969 - 06/1979	Märkische Schule in Wattenscheid
10/1979 - 05/1985	Chemiestudium an der Ruhr-Universität Bochum
07/1985 - 10/1986	Bundeswehrdienst
11/ 1986 - 09/1988	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

